FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1965. 1964 THÈSE N° 734

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

HOANG MINH MAU

né le 26 mars 1936 à KOMPONG CHHNANG

Présentée et soutenue publiquement le : 1964

LA LEUCEMIE MYELOÏDE CHRONIQUE CHEZ L'ENFANT

(à propos de 15 observations)

Président : M. André LEMAIRE, Professeur.

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1965. **THÈSE** N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

HOANG MINH MAU

né le 26 mars 1936 à KOMPONG CHHNANG

Présentée et soutenue publiquement le :

LA LEUCEMIE MYELOÏDE CHRONIQUE CHEZ L'ENFANT

(à propos de 15 observations)

Président : M. André LEMAIRE, Professeur.

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

15-12-1963

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Gaston CORDIER.

1er ASSESSEUR . . . . . Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR . . . . . Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
— —	DOGNON (A.)
— —	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Gérontologie expérimentale	N...
Histoire de la médecine et de la chirurgie	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
— —	BRICAIRE (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.) / POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) / GOUGEROT (L.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
Cliniques chirurgicales — Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
Cliniques chirurgicales — Cochin	LEGER (L.)
Cliniques chirurgicales — Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
Cliniques chirurgicales — Pitié	CORDIER (G.)
Cliniques chirurgicales — Saint-Antoine	GOSSET (J.)
Cliniques chirurgicales — Salpêtrière	SICARD (A.)
Cliniques chirurgicales — Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales — Broussais	MILLIEZ (P.)
Cliniques médicales — Broussais	LENÈGRE (J.)
Cliniques médicales — Cochin	BROUET (G.)
Cliniques médicales — Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
Cliniques médicales — Lariboisière	SÈZE (S. de)
Cliniques médicales — Pitié	DREYFUS (G.)
Cliniques médicales — Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Cliniques médicales — Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
— — (Cochin)	OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	N...
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale	DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Séméiologie traumatique et orthopédique	JUDET (R.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	N...

b) Professeurs à titre personnel :

Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
Médecine	BOUR (H.)
Médecine	LAMBLING (A.)
Médecine	LHERMITTE (F.)
Médecine	PEQUIGNOT (H.)
Médecine	PERRAULT (M.)
Médecine	SIGUIER (F.)
Médecine	WORMS (R.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) HUREAU (J.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), pr. s. ch. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	N. du BOUCHET (Mme) KERN (E.) VOURC'H (G.)
Bacteriologie	BARBIER (P.) pr. s. ch. CHRISTOL (D.) DAGUET (G.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	BAULIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) pr. s. ch. CORNILLOT (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) JEROME (H.) KRUH (J.) LEGRAND (J.-Cl.) NORDMANN (J.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Biologie médicale	BENHAMOU (J.-P.) BOIVIN (P.) HARTMANN (L.) pr. s. ch.
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Cardiologie	HATT (P.-Y.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.) HEWITT (J.) TOURAINE (R.)
Electro-Radiologie	HEITZ (F.) m. conf. LEDOUX-LEBARD (G.)
Embryologie	ROUX (Ch.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. DA LAGE MAROIS (M.) RACADOT (J.) SCHRAMM (B.)
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) ROUSSEL (A.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.) LISSAC (J.) RAPIN (M.)
Maladies métaboliques	ANTOINE (B.) CROSNIER (J.) RICHET (G.) SEBAOUN (J.)
Médecine légale	BOURGUIGNON (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Neuro-Psychiatrie	CAMBIER (J.) CATHALA (H.) ESCOUROLLE (R.) GAUTIER (J.-Cl.) LAPRESLE (J.) LEREBOULLET (J.) PICHOT (P.) TARDIEU (G.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) LEWIN (D.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) TCHOBROUTSKY (Mme C.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	AUVERT (Mme B.) BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) FONTAINE (Mme M.) SARAUX (H.)
Orthopédie	DUPARC (J.) MAURER (P.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.) SERGENT (H.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) HO THI SANG (Mlle) LAPIERRE (J.)

	MM.
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) BLONDEAU (Ph.) CERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DAUTRY (P.) DEMIRLEAU DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GALEY (J.-J.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) GAUDART-d'ALLAINES (Cl. de) GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LOYGUE (J.) MAILLARD (J.-N.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) PREMONT (M.) ROBERT (H.) THOMERET (G.) VAYSSE (J.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	BERTHAUX (P.) COTTENOT (Fr.) LŒPER (J.) Pr. s. ch. MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) PAUPE (J.-R.)
Pathologie médicale	ACAR (J.) AUQUIER (L.) AUSSANNAIRE (M.) BEAUMONT (J.-L.) BERNIER (J.-J.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CANIVET (J.) CARLOTTI (J.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) CLOAREC (M.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) DEBRAY (J.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) FUNCK-BRENTANO (J.-L.) GRIVAUX (M.) HAZARD (J.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAGRUE (G.) LESOBRE (R.) LEVEQUE (B.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NENNA (A.) NICK (J.) POULET (J.) ROYER (P.) TCHERDAKOFF (Ph.) THIBAULT (Ph.) TOURNEUR (R.) VILLIAUMEY (J.) WOLFROMM (R.)

	MM.
Pédiatrie-Puériculture	ALAGILLE (D.) ALISON (J.) CANLORBE (P.) GORIN (R.) LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) LESTRADET (H.) MALLET (R.) MANDE (R.) MINKOWSKY (A.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) REY (J.) RIBIERRE (M.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	BARRES (G.) DURAND (J.) GIRARD (Fr.) m. conf. HUGELIN (A.) LAURENT (D.) SCHERRER (J.) pr. s. ch. VASSEUR (B.)
Physique médicale	CHANTEUR (J.) COURSAGET (J.) GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PAGÈS (J.-Cl.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-C. pr. s. ch. TUBIANA(M.) m.conf.
Pneumo phtisiologie	DECROIX (G.) ISRAEL (L.) MEYER (A.) RENAULT (P.) SORS (Ch.)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.)
Radiologie médicale	DUBOST (J.) LEFEBVRE (J.) MICHEL (J.-R.)
Rhumatologie	MASSIAS (P.)
Stomatologie	CAUHEPE (J.) CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.) m. c. agr. CREPY (Cl.) FLEURY (R.) GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) FOUET (P.) LABET (R.) MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.) MORIN (P.)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie . . . . . HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.

Pathologie chirurgicale . . . . . RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté . . . . . M. LENA (J.)

Conseiller administratif . . . . . Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque .
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine . . . . . M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs . . . . . Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Bibliothécaires . . . . . Mmes CONTET (J.), FORGET (F.),
Mlle LAURENT (H.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

- Qui se sont imposés tant de lourds sacrifices pour me permettre d'achever mes études
- Et dont la tendresse infinie, l'amour incomparable constituent pour toujours le soutien de ma vie.

A QUI JE DOIS TOUT

HUMBLE TEMOIGNAGE DE MA PIETE FILIALE

A MES FRERES

A MA BELLE SOEUR ET A MON NEVEU

-Qui ont partagé mes joies et mes peines sous le toit paternel

A TOUS LES MIENS

TOUTE MON AFFECTION

A MES AMIS

NOS MEILLEURS SOUVENIRS.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE :

Monsieur le Professeur André LEMAIRE

.Professeur de Clinique Thérapeutique Médicale à la Faculté de Médecine de Paris

.Membre de l'Académie de Médecine

.Commandeur de la Légion d'Honneur

- Qui a bien voulu nous guider dès le début de notre étude Médicale à Paris et nous a toujours témoigné une bienveillance infinie
- Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse
- Et dont les hautes qualités de maitre et de médecin ainsi que la bonté de coeur ont fait naitre en nous la plus vive admiration

QU'IL VEUILLE BIEN ACCEPTER L'EXPRESSION DE NOTRE RESPECT ET DE NOTRE PROFONDE GRATITUDE .

A NOTRE MAITRE :

Monsieur le Professeur Charles DEBRAY

.Professeur de Clinique d'Hydrologie et de Climatologie à la Faculté de Médecine de Paris

.Qui n'a cessé, au cours de notre stage dans son service de nous prodiguer un enseignement lumineux et une sollicitude constante.

HOMMAGES RESPECTUEUX ET RECONNAISSANTS

A NOTRE MAITRE :

Monsieur le Professeur Auguste RIVOALEN

.Professeur de Pathologie Médicale, de Clinique Médicale et de Thérapeutique à la Faculté de Médecine de Saigon

.Commandeur de la Légion d'honneur

-Qui nous a assisté de précieux conseils lors de notre stage d'internat dans son service.

-Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse et nous a puissamment guidé dans sa réalisation .

HOMMAGES RESPECTUEUX DE

NOTRE PROFONDE RECONNAISSANCE

A NOTRE MAITRE :

Monsieur le Professeur PHAM BIEU TAM

.Professeur de Clinique Chirurgicale et de Pathologie Chirurgicale à la Faculté de Médecine de Saigon.

.Doyen de la Faculté de Médecine de Saigon.

- Qui,par sa rare modestie et son enseignement lumineux a été pour nous un vivant modèle de désintéressement et d'amour pour la Science Médicale.

EN TEMOIGNAGE DE NOTRE RESPECT

ET DE NOTRE GRATITUDE.

A MESSIEURS LES PROFESSEURS, MEMBRES DE NOTRE JURY DE THESE

Hommages de nos respects et

de notre profonde gratitude .

A NOS MAITRES DES FACULTES DE MEDECINE DE PARIS ET DE SAIGON

En témoignage de notre

respectueuse reconnaissance

PLAN

INTRODUCTION

CHAPITRE I : HISTORIQUE

CHAPITRE II : OBSERVATIONS CLINIQUES

CHAPITRE III : CONSIDÉRATIONS ÉTIOLOGIQUES

1) Fréquence
2) Âge
3) Sexe
4) Circonstances étiologiques

CHAPITRE IV : A. ÉTUDE CLINIQUE

1) Période de début
2) Période d'état

B. HÉMATOLOGIE ET BIOLOGIE

CHAPITRE V : ÉVOLUTION

1) Evolution spontanée et après traitement
2) Complications
3) Terminaisons
4) Durée totale d'évolution

CHAPITRE VI : DIAGNOSTIC

1) Diagnostic positif
2) Diagnostic différentiel

CHAPITRE VII : TRAITEMENT

1) Moyens thérapeutiques.
2) Traitement de la poussée myéloblastique terminale
3) Traitement des complications
4) Indications thérapeutiques.

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

o°o

I N T R O D U C T I O N

La leucémie myéloide chronique est caractérisée par une prolifération systématisée, intense et progressive du tissu myéloide granulocytaire, dont l'élément adulte est le polynucléaire avec passage d'éléments immatures dans le sang.

Chez l'enfant comme chez l'adulte, elle apparait comme une maladie de cause inconnue, à évolution constamment fatale malgrè les différents moyens thérapeutiques, qui donnent seulement des rémissions temporaires.

On considère généralement que la leucémie myéloide chronique est exceptionnelle chez l'enfant. Cette opinion est elle valable en ce qui concerne les enfants vietnamiens ? D'autre part le tableau clinique, l'évolution et les résultats thérapeutiques sont ils les mêmes chez l'enfant que chez l'adulte? Tel est l'objet de cette étude qui se base sur quinze observations recueillies dans les grands hôpitaux de Saigon (VIET NAM) entre les années 1955 et 1962.

Avant d'aborder cette étude, qu'il nous soit permis d'exprimer ici notre reconnaissance:

- à Monsieur le Professeur André LEMAIRE qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse,

- à Monsieur le Professeur Auguste RIVOALEN de la Faculté de Médecine de Saigon, qui nous a inspiré le sujet de ce travail et nous a puissamment guidé dans sa réalisation.

Nous tenons à adresser aussi nos plus vifs remerciements à Monsieur le Professeur agrégé LE XUAN CHAT de la Faculté de Médecine de Saigon, à tous nos maitres et à tous ceux qui de loin ou de près nous ont aidé à conduire cette étude jusqu'à son terme
Nous exprimons aussi une pensée émue au jeune NGUYEN MINH KHANH le premier observé de nos quinze malades, celui qui toujours aimable en dépit de son mal, nous a fourni la plus touchante collaboration tout au long de sa maladie.

CHAPITRE I

HISTORIQUE

L'histoire des leucémies, qui a passé par plusieurs phases successives, parallèles aux progrès des techniques hématologiques, a été inaugurée depuis plus d'un siècle par VIRCHOW. Mais celle de la leucémie myéloide chronique chez l'enfant ne s'est ouverte que depuis une soixantaine d'années, sur la base de quelques observations éparses.

C'est AUBERTIN et MENETRIER, qui à la fin du siècle dernier publiaient le premier cas de leucémie myéloide chronique chez un nourrisson de 5 mois ; puis 3 autres cas ont été observés. Le nombre demeurait infime, mais une idée nouvelle se dessinait : celle de la possibilité de l'existence de l'affection chez le nourrisson. Pourtant 20 années se sont écoulées avant que de nouveaux cas fussent publiés avec HALANGSH (3 cas en 1921) DUPERIER et CADENAULE (2 cas en 1926) JOACHIM LOEWE (1 cas: 1927) TAGGERT (1 cas: 1928). Il fallut attendre encore 6 ans pour obtenir plus de détails concernant l'affection. EISENBERG et WALLENSTEIN en apportèrent à propos d'un cas. En Amérique, 3 observations ont pu être rassemblées par COOKE au cours d'une période de 15 ans.

Depuis cette date jusqu'en 1950, des publications limitees à une ou 2 observations et éparses dans la littérature, soulignent encore la rareté de l'affection. Après RUBENSTEIN, KEHEY, ANDERSEN, LARTIGAUT (1940) puis CHANDLEIN, PONCHER, WEIR, LIMARZI, KEITH, GASSER étudiaient l'action de la radiothérapie

et de la splénectomie sur la formule sanguine et la moelle osseuse.

Une période nouvelle s'est ouverte autour de 1950. En même temps que KUCHARICK étudiait la transmission diaplacentaire, ALTHOFFLE et SANSONE séparément dans leur article, communiquaient les résultats obtenus, en traitant par l'uréthane un enfant atteint de leucémie myéloide chronique. JEAN DAUSSET envisageait les effets de l'âge et du sexe sur la fréquence et le type de leucémie humaine Après ANDERSEN et KRINGELBACK , qui publiaient une observation en 1951, quelques thèses françaises se consacraient au problème de la leucémie myéloide chronique de l'enfant, mais ne rapportaient chacune qu'un ou 2 cas seulement. L'unique cas de MARCOU présentait des manifestations neurologiques et cutanées. Le cas de BOUDON et celui de NAKACHE ne faisaient que souligner la rareté de l'affection.

Il faut arriver jusqu'à COOKE (1953) pour obtenir une collection plus riche d'observations. Il en rassembla 15 cas parmi 297 leucoses de l'enfant, bilan de 20 années d'observations. Il en étudia la fréquence relative (5%), le sex-ratio (3 garçons pour 1 fille), le tableau clinique et la conduite thérapeutique. Citons dans un passé plus récent les observations de :

. PORTIER et MASSONAT (1954) qui, à propos de 2 malades, montraient les difficultés du diagnostic différentiel chez l'enfant surtout entre la maladie érythroblastique et la leucémie myéloide chronique,

. de CIRAUD et BERNARD (1956) à propos de 3 cas bien suivis,

. de GILLY et GERMAIN (1958),

. de VIGNETTI et FÉLICI (1959) qui observèrent 3 fois plus de cas chez la fille que chez le garçon.

Tout récemment (1960) plusieurs auteurs se sont encore intéressés à la question :

. LIGHTWOOD en Angleterre, dans une statistique sur 100 cas de leucémies infantiles, observés pendant 6 ans a trouvé deux leucoses myéloïdes chroniques.

. BARRETT, CONRAD et CROSBY (4 cas)

. VAHLQUIST et J.C.VUILLE de Stockholm qui, après une étude de 5 cas, attiraient l'attention sur la sensibilité à l'infection de l'enfant malade, sur l'augmentation du taux de vitamine B.12 dans le sérum et l'action très favorable du Myleran, essentiellement chez les grands enfants.

Enfin vers Juillet 1962, le Professeur JEAN BERNARD de Paris qui s'est penché tout spécialement sur le problème de la leucémie myéloïde chronique chez l'enfant, a eu l'amabilité de nous adresser le manuscrit d'un mémoire, alors sous presse. Avec SELIGMANN et J. ACAR, il a rassemblé, durant la période de 1952 à 1961, 20 observations de leucémie myéloïde chez l'enfant. Il insiste sur la ressemblance entre le tableau clinique et sanguin chez l'enfant et celui de l'adulte, (mise à part la fréquence relative des adénomégalies), et sur les effets heureux de la chimiothérapie (Myleran).

Cette énumération, des travaux concernant la leucémie myéloïde chronique de l'enfant, nous laisse l'impression finale, que si les cas ont paru au début exceptionnels, ils semblent être devenus d'observation de plus en plus fréquente, en même temps que leur étude clinique et hématologique se précisait.

. . .

CHAPITRE II

OBSERVATIONS CLINIQUES

Les 15 observations, que nous rapportons, proviennent des grands hôpitaux de Saigon : Hôpital NGUYỄN-VĂN-HỌC, Hôpital des Enfants Malades, Hôpital GRALL, Hôpital CHỢ-RẪY, Institut du Cancer. Elles ont été rassemblées pendant une période comprise entre 1955, date à partir de laquelle les dossiers ont pu être retrouvés, et 1962. Certains cas récents ont été suivis par nous-mêmes.

Parmi les nombreux dossiers classés sous la rubrique de leucémie myéloïde, nous n'avons retenu que 15 cas, ceux qui paraissent indiscutables, nous appuyant sur les critères d'authenticité suivants :

1) Splénomégalie considérable à développement progressif

2) Leucocytose sanguine élevée, dépassant largement 50.000.

3) Présence dans le sang périphérique des formes jeunes, échelonnées de la série granulocytaire.

4) Le myélogramme, s'il est pratiqué, doit montrer un envahissement myéloblastique et surtout myélocytaire panaché, sans hiatus leucocmicus.

5) La radiothérapie splénique doit avoir une action spectaculaire sur le volume de la rate, et le chiffre des leucocytes, au moins à l'occasion du premier traitement.

Comme les autopsies ne peuvent qu'être exceptionnellement pratiquées chez les enfants vietnamiens, l'argument fourni par la constatation post-mortem d'une infiltration myéloïde des viscères ne peut être utilisé.

Sur la base de ces critères, nous avons été amenés à écarter de fausses leucémies myéloides, telles que anémie hémolytique à grosse rate, hémoglobinose, réaction leucémoide, splénomégalie réactionnelle palustre, splénomégalie myéloide, leucose aigue et généralement tous les cas où la formule sanguine comporte une érythro-normoblastose marquée.

Les observations rapportées sont presque toutes incomplètes, surtout en ce qui concerne l'évolution de la maladie ; ceci étant dû à l'encombrement des hôpitaux, la précarité des moyens de diagnostic et de traitement et la versatilité des malades, qui arrivant tard à l'hôpital, en sortent tôt, et disparaissent, même avant que le traitement soit terminé.

Quoi qu'il en soit, l'essentiel est là. Il nous permet de rapporter les faits cliniques, l'évolution dans ses grandes lignes, et le traitement de ces malades. Chacun d'eux fera l'objet de tableaux précisant l'évolution de la maladie, du volume de la rate et des elements figurés du sang, sous l'influence du traitement. Un petit commentaire suit chaque exposé. Pour l'ensemble des cas et en vue d'une étude comparative, nous avons établi :

- des tableaux récapitulatifs des principaux signes cliniques au cours de l'évolution et du traitement,
- un tableau concernant les principaux chiffres hématologiques.
- des graphiques traduisant la fréquence de la maladie selon l'âge, et celle des principaux signes cliniques.

OBSERVATION I

(malade suivi à l'Hôpital NGUYỄN-VĂN-HỌC)

NGUYỄN-MINH-K...., 15 ans, sexe masculin, hospitalisé la première fois en Mars 1961 à la Clinique médicale de l'Hôpital Chợ-Rẫy. Admis à la Clinique médicale de l'Hôpital Nguyễn-văn-Học le 14/8/61.

HISTOIRE DE LA MALADIE.-

Le début réel remonterait probablement au milieu de l'année 1959 à l'âge de 13 ans, caractérisé par de l'asthénie, de la pâleur et la présence d'une masse à l'hypocondre gauche. L'enfant est resté pratiquement sans traitement jusqu'en Février 1961. Cependant, il a constaté une augmentation notable du volume de l'abdomen.

ANTÉCÉDENTS.-

Parents en bonne santé. Aîné d'une famille, avec 2 frères et une sœur bien-portants.

• À L'HÔPITAL CHỢ-RẪY vers Mars 1961, L'EXAMEN révèle :
Une grosse rate lisse, ferme, mobile, indolore, débordant de 2 cm la ligne médiane, à droite, et de 8cm le rebord costal gauche, sur la ligne mamelonnaire. Pas de gros foie, pas d'hémorragie.

L'examen sanguin montre une prolifération de la série myélocitaire, depuis les myélocytes jusqu'aux polynucléaires.

31/3/61	: Hématies	2.390.000
	Leucocytes	198.000
	Hémoglobine	60%
	Plaquettes	130.000
	Polynucléaires neutrophiles	50
	" éosinophile	1

Lymphocyte 1
Myéloblaste 1
Promyélocyte 1
Myélocytes neutrophiles 22
Métamyélocytes neutrophiles 24

Le myélogramme montre les mêmes images que le sang périphérique avec présence de myéloblastes et de promyélocytes, avec absence d'hiatus leucemicus.

Fond d'oeil droit : quelques taches hémorragiques.

TRAITEMENT avec le 6-AMINO-CHRYSÈNE, nouvelle substance chimique préparée par N.P.BỬU-HỘI à partir de molécules aminées d'hydrocarbures polycycliques aromatiques. Elle a une action leucopénique et splénoréductrice.

Du 18/4/61 au 21/4/61 : 4 comprimés de 0g25 / jour
Du 22/4/61 au 25/4/61 : 6 comprimés de 0g25 / jour
Du 2/5/61 au 24/5/61 : 4 comprimés de 0g25 / jour

Le 4/5/61 l'examen du sang révèle :

- Hématies 2.341.000
- Leucocytes 138.000

Le 20/5/61, la rate a regressé de volume; elle atteint en dedans la ligne médiane et est à 6,5cm du rebord costal gauche. Mais le 20/6/61 elle augmente de volume, dépasse de 10cm le rebord costal gauche et de 3cm la ligne médiane

- Hématies 3.240.000
- Leucocytes 158.000

• HOSPITALISATION À LA CLINIQUE MÉDICALE DE L'HÔPITAL NGUYỄN-VĂN-HỌC du 14/8/61 (Voir Tableaux Iet II à la fin de l'observation, pages 20, 21).

EXAMEN : A l entrée, le malade présente :

- Une grosse rate ferme, lisse, mobile, indolore dépassant de 10cm. le rebord costal gauche, et de 3cm.la ligne médiane.

- Deux ganglions sous maxillaires bilatéraux, gros comme des billes, fermes, lisses, non douloureux, mobiles.

Pas de gros foie, pas de circulation collatérale.

Poids 32Kg - T° 37°. L'état général est relativement bon. La puberté est à peine ébauchée.

Examen de sang (18/8/1961)

Hématies	3.500.000
Leucocytes	299.000
Hémoglobine	60%
Polynucléaires Neutrophiles	57
" Eosinophiles	3
Monocyte	1
Lymphocytes	15
Promyélocytes	2
Myélocytes Neutrophiles	15
Métamyélocytes Neutrophiles	7
Réticulocytes	6 pour 1.000 hématies (0,6%)
Hématies nucléées	rares
Plaquettes	130.000
Temps de saignement	2'30"
Temps de coagulation	14'

Le 29/8/61

Hématies	3.700.000
Leucocytes	199.000

TRAITEMENT

Radiothérapie splénique du 5/9/61 au 30/9/61 : 3 champs (antérieur gauche, latéral, postérieur) qu'on irradie successivement

tous les 2 ou 3 jours, 10 séances, chacune de 150r, au total 1.500r
Fortifiants et vitamine K.

EVOLUTION

L'état général s'améliore, ainsi que les signes cliniques et hématologiques.

Le 20/9/61 le myélogramme montre encore :

Myéloblastes	3
Promyélocytes	6
Myélocytes Neutrophiles	31,3
" Eosinophile	1
Métamyélocytes Neutrophiles	15
" Eosinophile	0,2
Polynucléaires Neutrophiles	35
" Eosinophile	0,5
" Basophile	0,4
Lymphocyte	0,4
Erythroblastes	7,2

Rapport $\frac{\text{Granulocytes}}{\text{Erythroblastes}} = 12,88$ (N 4,3)

$\frac{\text{Granulocytes}}{\text{Leucocytes hyalins}} = 231$ (N 5,5)

Le 25/9/61 la rate est à 3 travers de doigt sous le rebord costal.

Sang =

Hématies	3.200.000
Leucocytes	13.000
Polynucléaires	76
Lymphocytes	21
Myélocytes Neutrophiles	3
Plaquettes	110.000

Autres examens :

Glycémie ..... 0,72g / litre

Calcémie ..... 88mg °/oo

Uricémie ..... 66,6mg °/oo

Test de Coombs direct ..... (-)

Protides totaux 49,2 g / litre — Albumine ..... 24,7g / Globuline 24,5g

Urine = Acide urique 0,514 g / litre

Fond d'oeil = normal des 2 côtés

Graphie pulmonaire et du bassin = Normale

Le 2/10/61 :

Sang Hématies 3.200.000

Leucocytes 6.000

Pas de formes jeunes dans le frottis

Rate à un travers de doigt sous le rebord costal.

Les ganglions sous maxillaires persistent, mais plus petits

Le 25/10/61, la rate a complètement régressé. L'état général est très satisfaisant.

Sang Hématies 3.260.000

Leucocytes 3.400

Pas de granulocytes jeunes

Plaquettes 100.000

Myélogramme Myéloblaste 1

Promyélocyte Neutrophile 1

Myélocytes 20,5

Métamyélocytes 8,5

Polynucléaires 32

Rapport $\frac{\text{Granulocytes}}{\text{Erythroblastes}}$ = 1,8 (N = 4,3)

Le 16/11/61 Hématies 2.950.000

Leucocytes 3.000

Le 20/12/61 l'état général est bon, la rate non perçue

Hématies 4.000.000

Leucocytes 11.300

Le 29/1/62 le malade se porte bien

Hématies 4.330.000

Leucocytes 14.300

Le 15/3/62 Hématies 3.600.000

Leucocytes 18.600

Polynucléaires Neutrophiles 58

" Eosinophiles 24

" Basophine 0

Lymphocytes 13

Monocyte 1

Myélocytes Neutrophines 3

Métamyélocyte Neutrophine 1

• 2è.HOSPITALISATION A L'HÔPITAL NGUYỄN-VĂN-HỌC, le 2/8/62

Durant la rémission (10 mois) aucun incident n'est survenu Mais la rate a grossi depuis 2 mois. Elle dépasse le rebord costal gauche de 3 travers de doigt et la ligne médiane de 1cm.Ganglions sous maxillaires (2 de chaque côté) petits, mobiles, non douloureux. Un ganglion inguinal de chaque côté.

Examen de sang :Hématies 3.660.000

Leucocytes 163.000

Plaquettes 380.000

Hémoglobine 70%

Polynucléaires Neutrophiles 56

" Eosinophiles 4,5

Polynucléaires Basophiles 1,5

Lymphocytes 2,5

Monocytes 4

Myélocytes Neutrophiles 16

" Eosinophiles 0,5

Métamyélocytes Neutrophiles 13

Myéloblastes 2

Temps de saignement ..... 2'

Temps de coagulation ..... 3'

Myélogramme

Myéloblaste 1

Promyélocytes Neutrophiles 1,7

Myélocytes Neutrophiles 1,5

" Eosinophiles 1,7

Métamyélocytes Neutrophiles 14,7

" Eosinophiles 2

Polynucléaires Neutrophiles 54

" Eosinophiles 3,7

" Basophile 0,7

Erythroblastes 3,3

Lymphocytes 0,8

Mitose ..... présente

Rapport $\frac{\text{Granulocytes}}{\text{Erythroblastes}} = 25$ (N : 4,3)

Le 8/8/62 :

Rate : 4 travers de doigt sous le rebord costal gauche 2cm à droite de la ligne médiane

Sang : Hématies 3.600.000

Leucocytes 210.000

Plaquettes 227.200

Polynucléaires Neutrophiles 70

" Eosinophiles 5

Lymphocytes 4

Promyélocytes Neutrophiles 3

Myélocytes Neutrophiles 12

Métamyélocytes Neutrophiles 3

Hématie nucléée 1

Vitesse de sédimentation : ..... 1ère heure ... : ..... 10 mm

2ème heure ... : ..... 25 mm

Acide urique sanguin ..... 55,5mg / litre

" Urinaire ..... 1,505mg / litre

Taux de prothrombine 54%

Test de Mac Lagan ..... 3,6 unités

Protides totaux ..... 70,5g / litre

<u>Splénogramme</u>

Série rouge — Normoblastes 4

Hématies nucléées 3

Série blanche — A) Granulocytes

Myéloblaste 1

Promyélocytes Neutrophiles 3

Myélocytes Neutrophiles 14

Métamyélocytes Neutrophiles 8

Polynucléaires Neutrophiles 53

" Eosinophile 1

Basocyte 1

B) Agranulocytes

Lymphocytes 10

Monocytes 2

Mégacaryocyte 1

TRAITEMENT :

Radiothérapie splérique du 22/8/62 au 27/9/62 en 3 champs, 11 séances, chacune de 150r, au total 1.650r

Le 27/9/62 : la rate est à 1 travers de doigt au-dessous du rebord costal gauche ; les ganglions sous-maxillaires persistent Bon état général.

Sang :

Hématies	3.300.000
Leucocytes	9.600
Plaquettes	316.000
Polynucléaire Neutrophiles	61
" Eosinophiles	4
" Basophiles	6
Lymphocytes	8
Monocytes	2
Myélocytes Neutrophiles	6
Métamyélocytes Neutrophiles	6

Le 10/10/62 : le malade en bon état général est sorti de l'Hôpital avec

Leucocytes	9.200
Myélocytes Neutrophiles	3
Métamyélocyte Neutrophile	1

• 3ème HOSPITALISATION à la Clinique médicale de l'Hôpital NGUYÊN VĂN HOC le 18/4/1963.

La rémission dure 6 mois et 1/2 et présente quelques incidents :

Le 17/10/62 : apparition de quelques petites vésicules sur le cuir chevelu puis se généralisant au tronc et membres inférieurs Disparition au bout d'un mois.

25/12/62 : vertiges pendant une semaine

15/4/63 : diarrhée, avec selles sanguinolentes

EXAMEN

Le malade est pâle, maigre ; il a beaucoup grandi.

La rate atteint la fosse iliaque gauche, à 3cm à droite de la ligne médiane. Pas d'hépathomégalie.

Quelques ganglions sous-maxillaires, inguinaux.

Examen de sang (23/4/63)

Hématies		3.100.000
Leucocytes		314.000
Hémoglobine		42
Polynucléaires	Neutrophiles	44,5
"	Eosinophiles	3
"	Baso	3,5
Lymphocytes		1,5
Monocytes		1,5
Plaquettes		820.600
Métamyélocytes	Neutrophiles	22,5. Eosinophile 1.
Myélocytes	Neutrophiles	19
Promyélocytes	Neutrophiles	3
Myéloblastes		1,5

Myélogramme : (23/4/63)

Myéloblastes		5,3
Promyélocytes		9
Myélocytes	Neutrophiles	15
Métamyélocytes		29
Polynucléaires		38,4

Rapport $\frac{\text{Granulocytes}}{\text{Erythroblastes}} = 60,4$ (N = 4,3)

Donc importance des éléments jeunes de la série myélocytaire

Pas d'hiatus leucemicus.

TRAITEMENT

Césiumthérapie splénique du 30/4/63 au 31/5/63, 200r par séance, 12 séances. Total 2.400r.

Le 28/5/63, la rate est à 3 travers de doigt, sous le rebord costal.

Examen de sang : Hématies 2.400.000

Leucocytes 4.800

Absence de granulocytes jeunes

Le 9/6/63, rate : à un travers de doigt sous le rebord costal.

Hématies 2.300.000

Leucocytes 4.000

Pas de formes jeunes

Le malade est actuellement suivi pendant sa 3ème rémission

COMMENTAIRES.-

L'observation de ce malade présente quelques particularités :

- La latence de la période de début : il s'est passé 2 ans entre les premiers symptômes perçus par le malade et le dépistage.

- Le monomorphisme clinique : splénomégalie sans hépatomégalie, avec quelques petits ganglions sous maxillaires. Seul le fond d'oeil examiné avant tout traitement a montré quelques taches hémorragiques.

- à ce tableau clinique pauci-symptomatique, s'associait un tableau hématologique très caractéristique, avec forte leucocytose (299.000) et présence d'éléments jeunes de la série granulocytaire.

- L'échec thérapeutique enregistré avec une nouvelle substance chimique utilisée au début du traitement, le 6-amino-chrysène

- l'effet spectaculaire de la radiothérapie splénique sur la rate et la leucocytose (voir Tableaux I et II). Une éosinophilie

s'est manifestée, traduisant une saturation aux rayons X. Elle s'accentue de plus en plus pour atteindre, un mois après la cessation du traitement radiothérapique, le chiffre de 23% et demeurer aux alentours de 10% les mois suivants.

- Les plaquettes qui étaient au nombre de 130.000 avant tout traitement se sont abaissées progressivement jusqu'au chiffre de 60.000, deux mois après la cessation des irradiations, pour se relever ensuite lentement. Il est à noter que le malade n'a pas présenté d'hémorragie.

- Les 2 premières rémissions ont duré la première, 10 mois, et la seconde 6 mois et 1/2. Elles sont complètes : régression du volume de la rate, disparition des éléments blancs jeunes, de la leucocytose, relèvement de l'état général.

- Les tableaux cliniques et hématologiques des 2 premières rechutes rappellent ceux de la période d'état : splénomégalie énorme, forte leucocytose (210.000 et 314.000) présence de granulocytes jeunes dans le sang périphérique. Le taux des plaquettes s'accroit : 562.000 à la première rechute, et 820.600 à la seconde. Le traitement devient de plus en plus difficile : la rémission ne survient qu'après 1.650r de radiothérapie splénique lors de la première rechute, et 2.400r seulement de césiumthérapie splénique lors de la seconde.

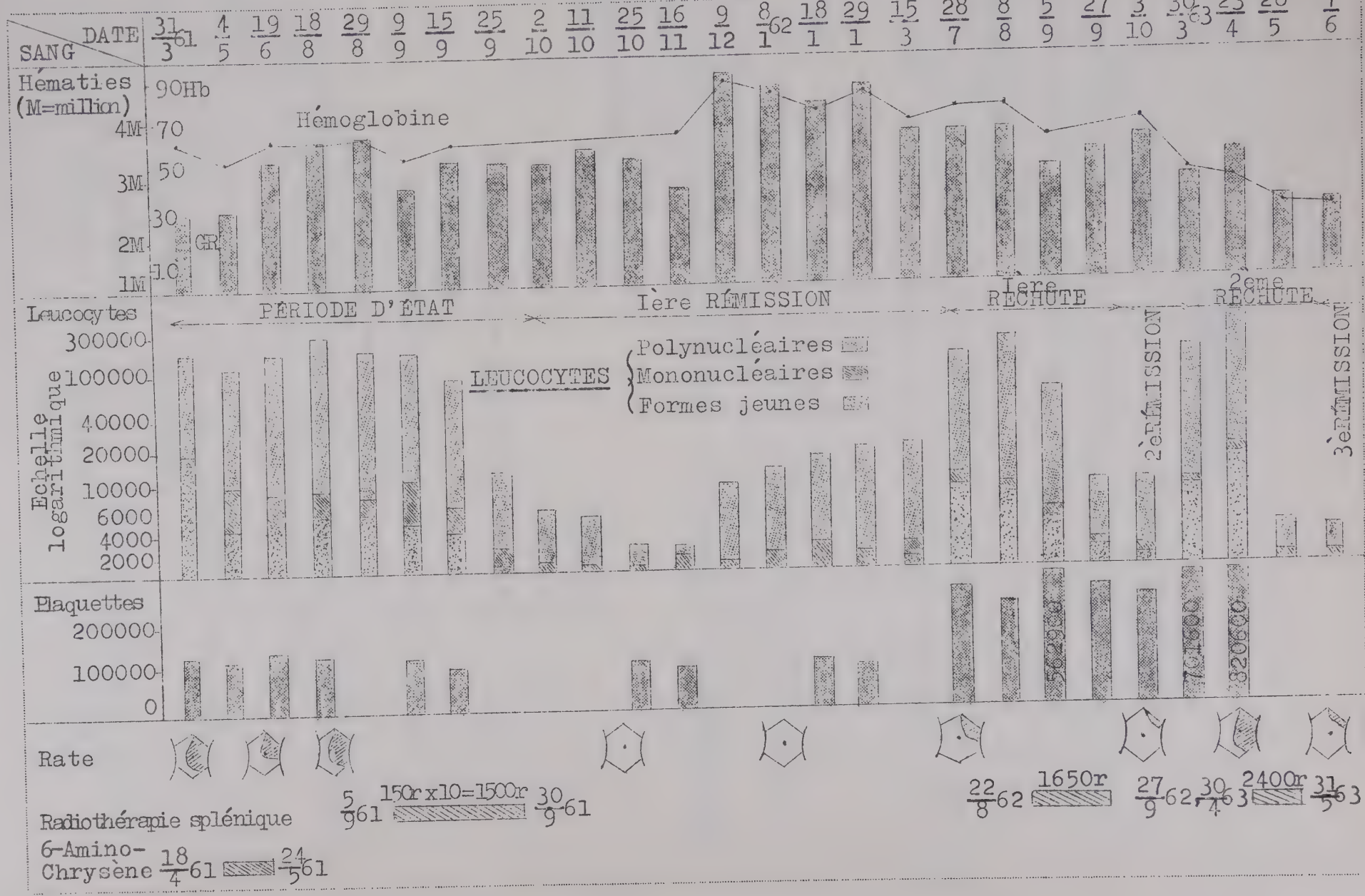
Tableau I - ÉVOLUTION HÉMATOLOGIQUE DU MALADE NGUYỄN-MINH-K...

SANG \ DATE	1961						1962			1963		
	31/3	4/5	19/6	18/8	2/10	16/11	28/7	8/8	27/9	23/4	28/5	7/6
Hématies (M = Million)	2M390	2M341	3M240	3M500	3M200	2M950	3M660	3M600	3M300	3M100	2M400	2M300
Leucocytes	198000	138000	158000	299000	6000	3000	163000	210000	9600	314000	4800	4000
Hémoglobine	60	50	60	60		70	70			42		
PolyNucléaires N.	50	53	55	57	78	38	56	70	61	44,5	67	68
- E.	1	2,5	3	3	2	7	4,5	5	4	3	6	8
- B.							1,5		6	3,5		1
Monocytes		3	2	1		5	4		2	1,5		1
Lymphocytes	1	25,5	19	15	20	50	2,5	4	8	1,5	27	22
Promyélocytes	1	6	2	2				3		3		
Myélocytes N.	22	7	12	15			16	12	6	19		
- E.							0,5					
Métamyélocytes N.	24	3	7	7			13	3	6	22,5		
- E.										1		
Myéloblastes	1									1,5		
Hématies nucléées				rares								
Plaquettes	130000	120000	130000	130000		90000	380000	227200	316800	820600		
Temps de saign.				2'30"	3'30"	2'	2'	1'	4'			
Temps de coagul.				14'	15'	15'	3'	13'	12'			

Tableau II

ÉVOLUTION DE LA RATE ET DES ÉLÉMENTS DU SANG SOUS L'INFLUENCE DU TRAITEMENT

(Malade NGUYỄN-MINH-K...)



OBSERVATION II

(provient des archives de l'Hôpital GRALL)

LA-VĂN-Đ..., 15 ans, sexe masculin, entré vers Juin 1957 à l'Hôpital GRALL pour Splénomégalie.

HISTOIRE DE LA MALADIE.-

Le début remonte à 2 mois par une fièvre irrégulière, des épistaxis fréquentes et une augmentation progressive du volume de l'abdomen.

EXAMEN.-(voir Tableaux III et IV, pages 24,25)

La rate est grosse et descend à 3cm au-dessous du niveau de l'ombilic, de consistance ferme, non douloureuse.

Quelques ganglions cervicaux, axillaires et inguinaux, durs, indolores,mobiles.

Examen de sang : (25/6/1957)

Hématies	3.050.000
Leucocytes	402.000
Polynucléaires Neutrophiles	52
Lymphocyte	1
Myélocytes Neutrophiles	26
Métamyélocytes	21

Le myélogramme révèle un envahissement de la moelle par des éléments jeunes et adultes de la série granulocytaire.

TRAITEMENT.-

Radiothérapie splénique:4 champs,séance à 150r puis 75r. Total 1.500r du 26/6/1957 au 24/7/1957.

A la fin du traitement, la rate a considérablement diminué de volume : 1 travers de doigt au-dessous du rebord costal.

Leucocytes : 18.000 (70% de polynucléaires et 10% de granulocytes jeunes). Le malade quitte l'hôpital.

RECHUTE (après 18 mois)

Le malade revient en Février 1959 dans un état cachectique. Depuis un an, l'abdomen a recommencé à grossir. On trouve :

Une rate énorme, atteignant l'ombilic, des ganglions axillaires, cervicaux, inguinaux. Epistaxis fréquentes.

Sang 16/2/59 :	
Hématies	1.710.000
Leucocytes	659.000
Polynucléaires Neutro.	57%
Granulocytes jeunes	35
Myéloblastes	2

Le traitement radiothérapique est repris, mais le malade est emmené par sa famille, après une seule séance (100r). On ignore ce qu'il est devenu.

COMMENTAIRES.-

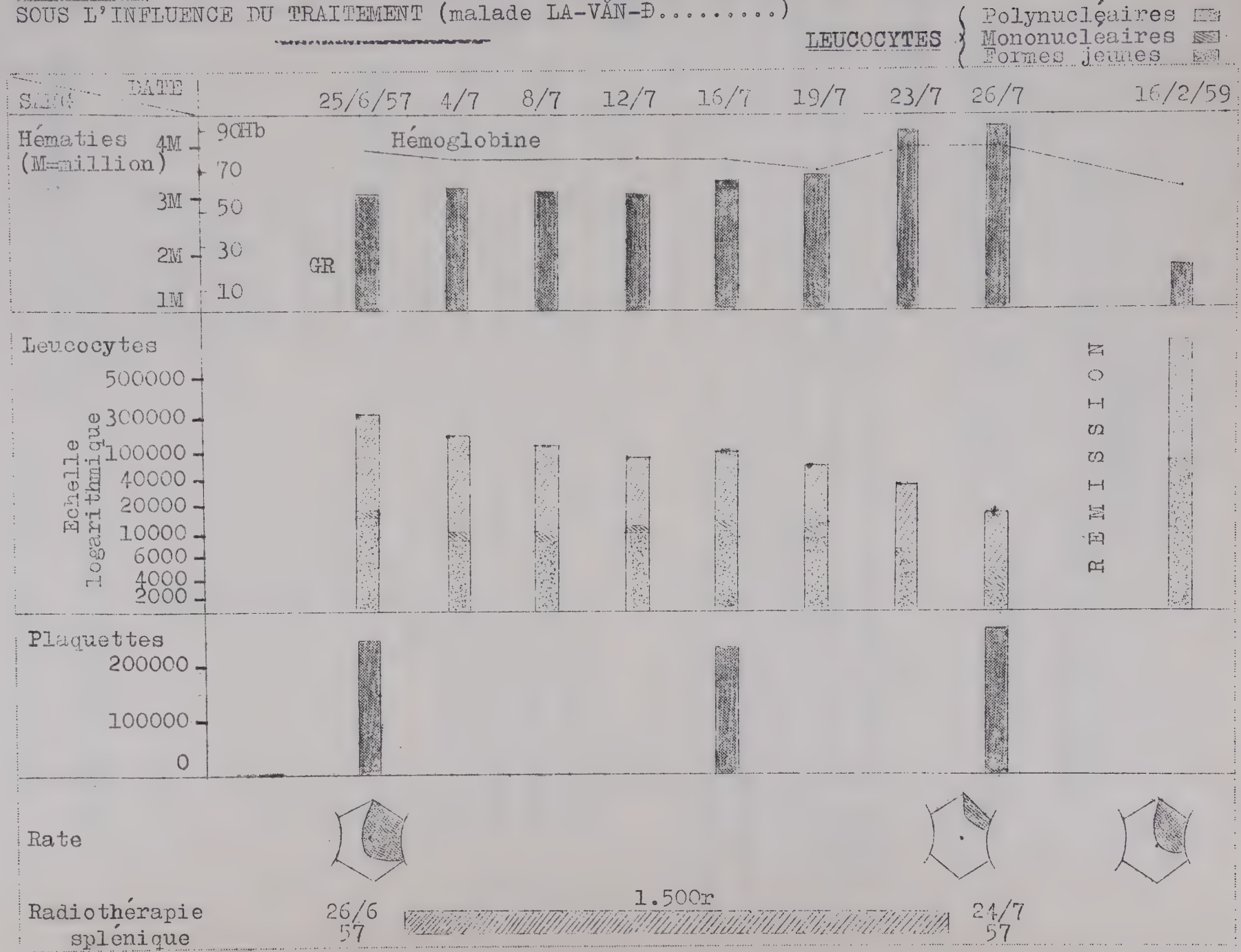
Quelques particularités se dégagent de cette observation, en dehors des signes courants de leucémie myéloïde chronique :

- l'existence des épistaxis et de la fièvre intermittente
- l'importance de la leucocytose (659.000)
- l'action spectaculaire de la radiothérapie splénique sur la rate et les leucocytes (Tableaux III et IV)

Tableau III – ÉVOLUTION HÉMATOLOGIQUE DU MALADE LA-VĂN-Đ....

SANG \ DATE	25/6/1957	4/7	8/7	12/7	16/7	19/7	23/7	26/7	16/2/1959
Hématies	3050000	3170000	3160000	3150000	3340000	3440000	4030000	4050000	1710000
Leucocytes	402000	171000	135000	91000	100000	74000	35000	18000	659000
Hémoglobine	80	75		75	75	70	80	80	60
Polynucléaires N	52	53	41	44	40	48	49	66	57
" E			1	1	1				
" B			4	2	6		5	4	
Lymphocytes	1	1	4	2	2	10	3	20	7
Promyélocytes									12
Myélocytes N	26	15	34	27	17	16	15	6	16
" E									5
Métamyélocytes	21	28	16	24	34	26	28	4	2
Myéloblastes									1
Normoblastes									2
Plaquettes	250000				240000			260000	
Hémoblastes		3							

Tableau IV - ÉVOLUTION DE LA RATE ET DES ÉLÉMENTS DU SANG
SOUS L'INFLUENCE DU TRAITEMENT (malade LA-VĂN-Đ.....)



OBSERVATION III

(due à l'obligeance du Professeur Agrégé MAZAUD)

VĨNH-L..., 15 ans, sexe masculin, entré à l'Hôpital GRALL le 28/6/1961 pour syndrome hémorragique.

HISTOIRE DE LA MALADIE.-

Depuis un an, le malade présentait une augmentation du volume de l'abdomen, des épistaxis fréquentes à rechute. Depuis 3 semaines: hématémèses, méléna et hématuries. Hospitalisé dans une autre formation hospitalière, où l'hémogramme montrait 214.000 leucocytes dont 55 polynucléaires et 3 myélocytes, il a reçu des hémostatiques et transfusions sanguines.

EXAMEN.-(voir tableaux V et VI, pages 30,31)

Anémie marquée. Piqueté hémorragique sur les amygdales et luette. La rate est énorme, atteignant la fosse iliaque gauche, de surface lisse, régulière. Le foie déborde légèrement le rebord costal. Adénopathie cervicale gauche, et inguinale, de volume d'un oeuf de pigeon. Température normale. Poids 37 Kg.

Examen de sang (29/6/1961)

Hématies	2.760.000
Leucocytes	66.000
Plaquettes	120.000
Polynucléaires	43%
Granulocytes jeunes	23
Myéloblastes	5
Normoblaste	1 contre 100 globules blancs

Myélogramme 29/6/1961

Normoblastes poly et acidophiles	27%
Myéloblastes	11
Promyélocytes	40
Myélocytes	8
Métamyélocytes Neutro.	2
Polynucléaires	36
Lymphocytes	3

Il y a une invasion de la moelle, par une prolifération de la série granuleuse jeune et adulte.

Temps de saignement	15'
Temps de coagulation	10'
Hématozoaires	(absence)

TRAITEMENT.-

Misulban du 28/6/1961 au 29/7/61 Dose : 1 à 6 comprimés par jour (2 à 12mg).

On associe du 4/7/61 au 22/7/61 une radiothérapie splénique en 4 champs : 16 séances, chacune de 75r, au total 1.200r.

Rate et leucocytose régressent progressivement.

Le 21/7/61 on a :

Hématies	4.200.000
Leucocytes	4.000
Polynucléaires	63
Myéloblaste	1
Granulocytes jeunes	8
Plaquettes	40.000

Le 28/7/61 : Leucocytes 3.400 avec 2 promyélocytes. Le malade quitte l'hôpital dans un bon état général.

Le 11/8/61 le malade REVIENT avec un syndrome hémorragique grave, fait d'hématuries, de pétéchies, d'ecchymoses disséminées

sur la peau, de petites hémorragies conjonctivales, de gingivorragies et d'ulcérations saignantes situées sur les amygdales. Rate non perçue. T° 37°5.

Hématies	3.120.000
Leucocytes	5.000
Polynucléaires	70 %.
Lymphocytes	29
Monocyte	1

Le myélogramme montre une forte réaction myéloblastique et myélocytaire avec unefaible activité érythroblastique et une disparition des mégacaryocytes.

Pronormoblastes et normoblastes basophiles	4
Normoblastes poly et acidophiles	41
Myéloblastes	4
Promyélocytes	7
Myélocytes	27
Polynucléaires	28
Lymphocytes	10
Monocytes	4
Mégacaryocytes	(absence)

Un traitement aux corticoïdes et hémostatiques est institué. Mais le 30/8/61, survient une hémiplégie droite, flasque, avec aphasie et paralysie faciale, par hémorragie cérébrale probable.

Examen du sang

Hématies	3.800.000
Leucocytes	6.000
Polynucléaires	69,5
Myélocyte Neutrophile	0,5
Métamyélocytes Neutrophiles	3

Il existe 16% des cellules indifférenciées très jeunes à noyaux irréguliers, sans nucléole .

Cellules avec une à trois nucléoles : 1%

L'état général s'aggrave.

4/9/61 : coma, raideur de la nuque. Décès le même jour

COMMENTAIRES

La période de début d'assez longue durée est caractérisée par l'intensité du syndrome hémorragique. Ce syndrome s'accompagne d'une chute importante du taux des plaquettes (50.000) et d'un temps de saignement allongé (>15'). Il survient aussi bien à la période de début qu'à celle d'état, au niveau des surfaces cutanées, des muqueuses, qu'au niveau des viscères,(hématémèses, hématuries). L'hémorragie s'aggrave de jour en jour, résistant aux hémostatiques, aux transfusions sanguines, au Myleran et à la radiothérapie splénique. Enfin le malade est enlevé dans un tableau d'hémorragie cérébrale avec hémiplégie.

Au point de vue thérapeutique, association prolongée de 2 moyens thérapeutiques primordiaux de la leucémie myéloïde : le Myleran et les rayons X (tableaux V et VI , pages 30, 31)

L'évolution est caractérisée par :

- Une régression rapide et importante du volume de la rate.

- Une leucopénie (3.400) et surtout une thrombopénie qui ne se redresse que lentement sous l'influence du traitement.

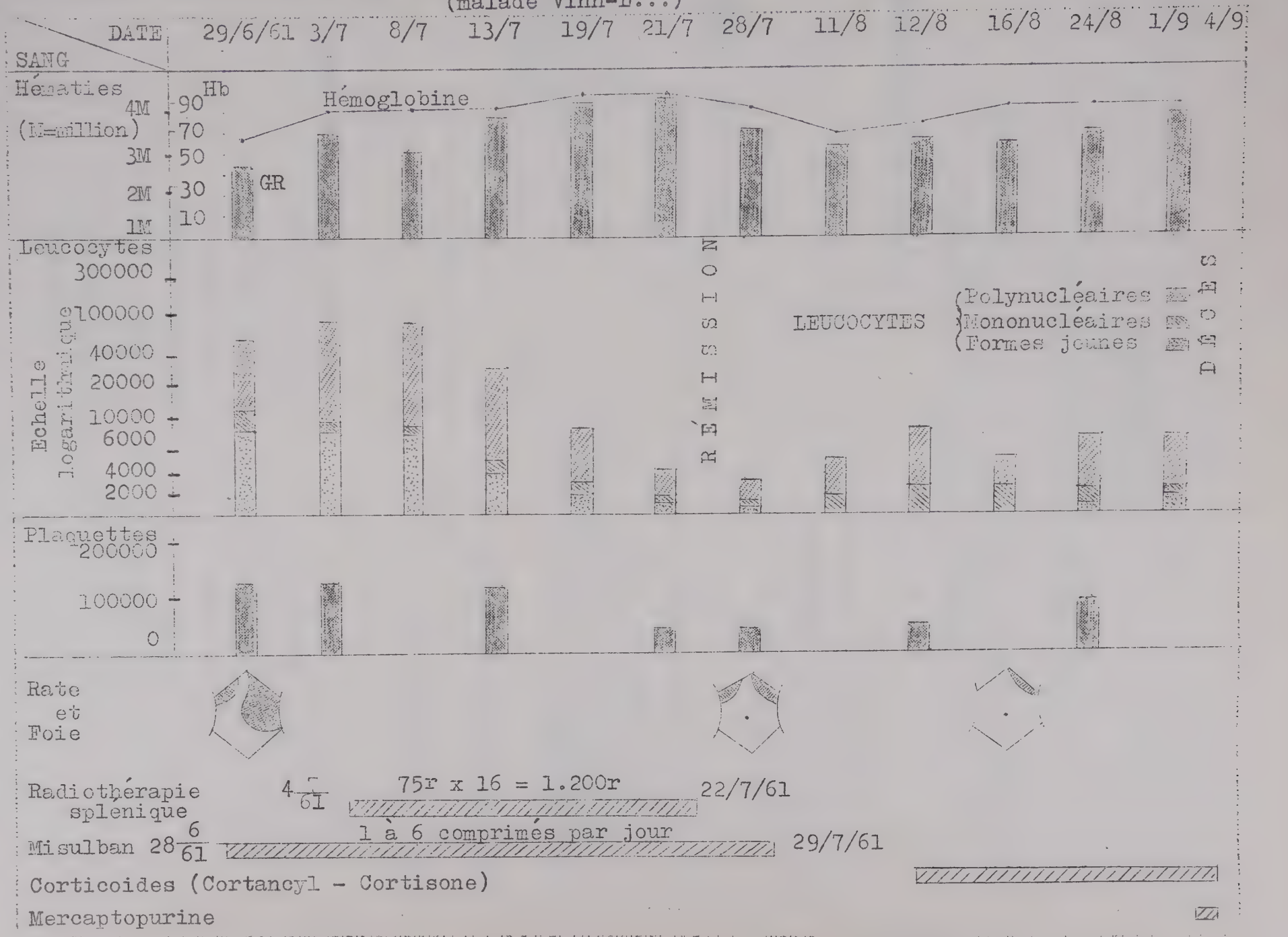
- La courte durée de la rémission suivie d'une transformation myéloblastique aigue mortelle avec syndrome hémorragique grave.

Tableau V - ÉVOLUTION HÉMATOLOGIQUE DU MALADE VINH-L...

DATE / SANG	5/6/1961	12/6	29/6	3/7	8/7	13/7	19/7	21/7	28/7	11/8	12/8	16/8	24/8	1/9
Hématies (M=million)	2M760	3M060	2M760	3M600	3M040	3M810	4M180	4M200	3M530	3M120	3M220	3M190	3M600	3M800
Leucocytes	214000	164000	66000	94000	94000	38000	8000	4000	3400	5000	8000	5200	6800	6000
Hb			60	80	80	80	90	90	80	60	70	80	80	80
Polynucléaires														
Neutro.			42	53	50	68	67	63	77	69	72	67	77,5	69,5
Eosino.			1		4	1				1		1		
Baso.						1								
Monocytes			2			3	6			1			3	1
Lymphocytes			17	6	7	4	24	28	20	29	28	32	9,5	13
Promyélocytes			13	17	12	1		5	2					
Myélocytes														
Neutro.			18	12	15	18	3	3						0,5
Eosino.			1		2									
Métamyélocytes N.			1	2	7	3								3
Myéloblastes			5	10	3	1		1						
Normoblastes			1		1		2							
Plaquettes			120000	120000		110000		40000	40000		50000		90000	
Cellules jeunes à noyaux sans nucléoles													10	
Cellules indifférenciées très jeunes														17

Tableau VI

ÉVOLUTION DE LA RATE ET DES ÉLÉMENTS DU SANG SOUS L'INFLUENCE DU TRAITEMENT
(malade Vĩnh-L...)



OBSERVATION IV

(Provient des archives de la Clinique médicale de l'Hôpital CHỢ-RẪY)

ĐẶNG-QUÍ-V...,13 ans, sexe masculin, entré le 15/12/1958 à l'hôpital Chợ-Rẫy pour splénomégalie et anémie.

HISTOIRE DE LA MALADIE

Le début apparent de la maladie remonte à 3 mois par de la fièvre irrégulière anarchique, une augmentation du volume de l'abdomen, des gingivorragies assez abondantes(à deux reprises).

EXAMEN (Voir tableaux VII et VIII , pages 36, 37)

Grosse rate descendant jusqu'à la fosse iliaque gauche, de consistance dure, douloureuse. Pas de gros foie, pas d'ascite, mais il existe une circulation collatérale de type porto-cave. Quelques ganglions petits, mobiles, cervicaux et inguinaux. Douleur à la pression du sternum.

Gros hématome à la jambe droite consécutif à une chute minime, des ecchymoses aux points de piqure.

Mauvais état général avec pâleur marquée. Température entre 37° et 38°.

Examen de sang : (15/12/1958)

Hématies	1.350.000
Leucocytes	850.000
Plaquettes	260.000
Polynucléaires	38,3
Lymphocytes	5
Promyélocytes	13,7
Myélocytes	19,7

Métamyélocytes neutrophiles 18,3
Myéloblastes 4
Paramyéloblaste 1

Myélogramme : Image de leucémie myéloide en poussée myéloblastique modérée :

Normoblastes 30
Promyélocytes neutrophiles 9
Myélocytes neutrophiles 20
Métamyélocytes neutrophiles 17
Polynucléaires neutro 36
Myéloblastes 10

Le 30/12/58

Sang : Hématies 1.700.000
Leucocytes 460.000

Radiographie du bassin = retard de calcification de la branche ischio-pubienne.

TRAITEMENT.-

Radiothérapie splénique du 3/1/59 au 28/2/59 en 3 champs : 20 séances, une séance tous les 3 jours, chacune de 200r, soit au total 4.000r.

Cortancyl ou hydrocortancyl du 15/12/58 au 30/1/59.

Transfusions sanguines.

La rate régresse sensiblement et le 25/2/59, l'examen de sang révèle : Hématies 3.000.000
Leucocytes 20.400
Granulocytes jeunes 26

Le 28/2/59 le malade est sorti de l'hôpital en assez bon état général.

RECHUTE (après 8 mois)

Le malade revient le 16/10/59 dans un mauvais état général avec anémie sévère, température anarchique, une très grosse rate dépassant le niveau de l'ombilic, des ganglions sous maxillaires et axillaires gauches. Pas de gros foie, mais on trouve des taches ecchymotiques sur les membres inférieurs.

Examen hématologique (16/10/59)

Hématies	1.300.000
Leucocytes	96.800
Plaquettes	120.000
Paramyéloblastes	8
Granulocytes jeunes	28
Polynucléaires neutrophiles	55
" eosinophiles	7
Taux de prothrombine (méthode de Quick)	43%

28/10/59 : épistaxis et hématémèses abondantes

: Hémogramme :

Hématies	880.000
Leucocytes	103.000
Polynucléaires	5,5
Myélocytes	1,5
Monocyte	1
Cellules jeunes blastiques	92

30/10/59 : le malade étant comateux est emmené par sa famille.

COMMENTAIRES.-

Quelques faits méritent d'être soulignés :

- Le tableau clinique et biologique de leucémie myéloide est net. Le syndrome hémorragique, très frappant, est survenu au cours de la maladie et constitué par des hémorragies sous-cutanées,

(ecchymoses) muqueuses (gingivorragies) et viscérales (hématémèses) Les temps de saignement et de coagulation sont normaux. Les plaquettes d'abord à 260.000 au début descendent à 120.000 à la période terminale. Cette hémorragie est difficilement jugulée par les coagulants courants (Vitamine K, hémocoagulène).

- L'existence d'une douleur à la pression du sternum et d'un retard à la calcification de la branche ischio-pubienne à la radiographie du bassin.

- La forte leucocytose :(850.000)et l'anémie accentuée : (1.350.000).

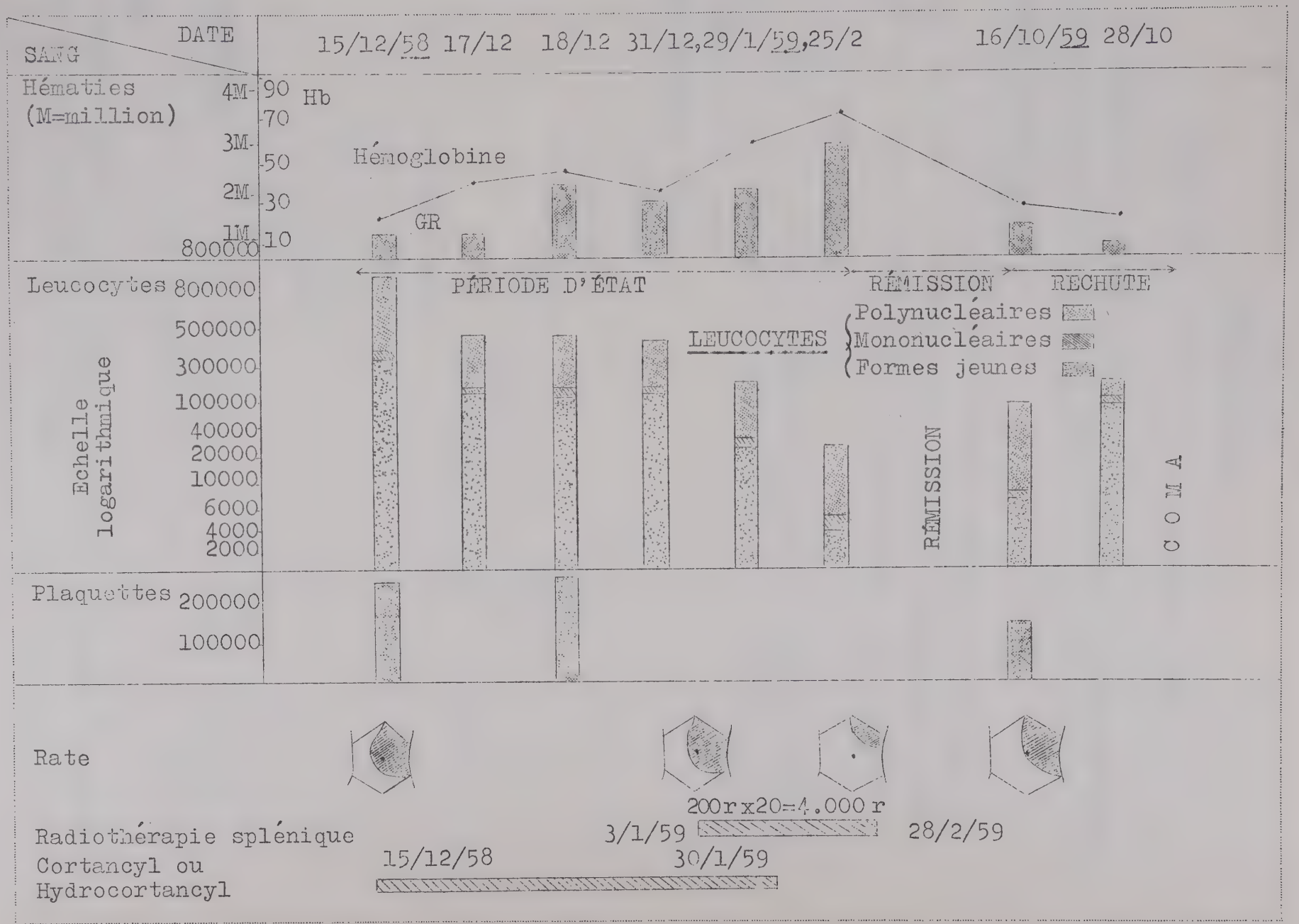
- La dose élevée de rayons X : (4.000r) qui doivent mettre un long délai (2 mois) depuis le début du traitement pour faire régresser la rate et réduire la forte leucocytose. Il est à noter que les polynucléaires éosinophiles sanguins augmentent du nombre de 1,3 à 14 traduisant une saturation du malade par les Rayons X. La rémission de longue durée (8 mois) est suivie d'une transformation myéloblastique aigue avec hémorragies abondantes.

Tableau VII - ÉVOLUTION HÉMATOLOGIQUE DU MALADE ĐẶNG-QUÍ-V....

SANG \ DATE	15/12 1958	17/12	18/12	31/12	29/1 1959	25/2	16/10	28/10
Hématies	1350000	1100000	2110000	1700000	1900000	3000000	1300000	880000
Leucocytes	850000	490000	490000	460000	128000	20400	96800	103000
Hémoglobine	20	40	45	35	60	70	25	20
Polynucléaires N	37	32	33	30	37	50	55	4
" E	1,3				7	14	7	1,5
Monocytes					1	2		1
Lymphocytes	5	1	2	1	2	8	2	
Promyélocytes	13,7	35	34	32	8	1	2	
Myélocytes N	18,7	12	11	25	13		2	1,5
" E	1				4		1	
Métamyélocytes N	18,3	6	8	10	22	25	22	
" E					4		1	
Myéloblastes	4	14	12	2	2			
Paramyéloblastes	1						8	
Cellules souches								92
Plaquettes	260000		260000				120000	

Tableau VIII

ÉVOLUTION DE LA RATE ET DES ÉLÉMENTS DU SANG SOUS L'INFLUENCE DU TRAITEMENT
(Malade ĐẶNG-QUÍ-V...)



OBSERVATION V

(Provient des archives de l'Hôpital GRALL)

HUYNH-P..., 13 ans, sexe masculin, entré à l'Hôpital GRALL en Février 1955, pour splénomégalie.

HISTOIRE DE LA MALADIE.-

Le début probable de la maladie remonte à un an, par un épisode fébrile. En Novembre 1954, première constatation d'une grosse rate accompagnée de douleur épigastrique et d'asthénie.

EXAMEN (voir tableau IX , page 41)

La rate est énorme, atteignant presque le pubis et débordant la ligne médiane de 3 travers de doigt, de consistance ferme, légèrement douloureuse.

Examen de sang (24/2/55) :

Hématies	3.500.000
Leucocytes	320.000
Polynucléaires neutrophiles	26,5
" eosinophiles	20,5
" basophiles	5
Promyélocytes	8
Myélocytes	20
Métamyélocytes	4
Myéloblastes	9
Plaquettes	250.000

Le **myélogramme** du 25/2/55 montre l'aspect de leucémie myéloide avec nombreuses cellules basophiles.

TRAITEMENT.-

Radiothérapie splénique du 1/3/55 au 22/4/55 : 6 champs, 29 séances chacune de 50r, puis 70r.Total 2.100r.

A la suite du traitement, la rate ne dépasse plus que de 4 travers de doigt le rebord costal et l'examen de sang montre (23/4/55) :

	Hématies	3.550.000
	Leucocytes	15.700
	Polynucléaires neutrophiles	58
	" eosinophiles	2
	" basophiles	13
	Granulocytes jeunes	19
	Plaquettes	260.000
Le 3/6/55	Leucocytes	13.000
	Granulocytes jeunes	24

RECHUTE (au bout de 3 mois)

Le malade est réhospitalisé le 28/7/55. Rate hypertrophiée dépassant largement l'ombilic. Pas de gros foie.

Examen hématologique (8/7/55) :

Hématies	2.960.000
Leucocytes	320.000
Polynucléaires neutrophiles	16
" basophile	1
Granulocytes jeunes	65
Myéloblastes	15
Plaquettes	240.000

Reprise de la radiothérapie splénique du 28/7/55 au 4/8/55 : 7 séances chacune de 100r, au total 700r.

L'état général décline de plus en plus.

Hématies	2.120.000
Leucocytes	600.000

Granulocytes jeunes 85

Normoblastes 6

L'enfant très asthénique, est emmené par sa famille le 4/8/55.

COMMENTAIRES.-

Le tableau clinique ressemble beaucoup à celui d'une leucémie myéloide de l'adulte.

Notons cependant l'existence d'une assez forte leucocytose, avec une basophilie notable des éléments jeunes et adultes de la série granulocytaire (maxima à 38).

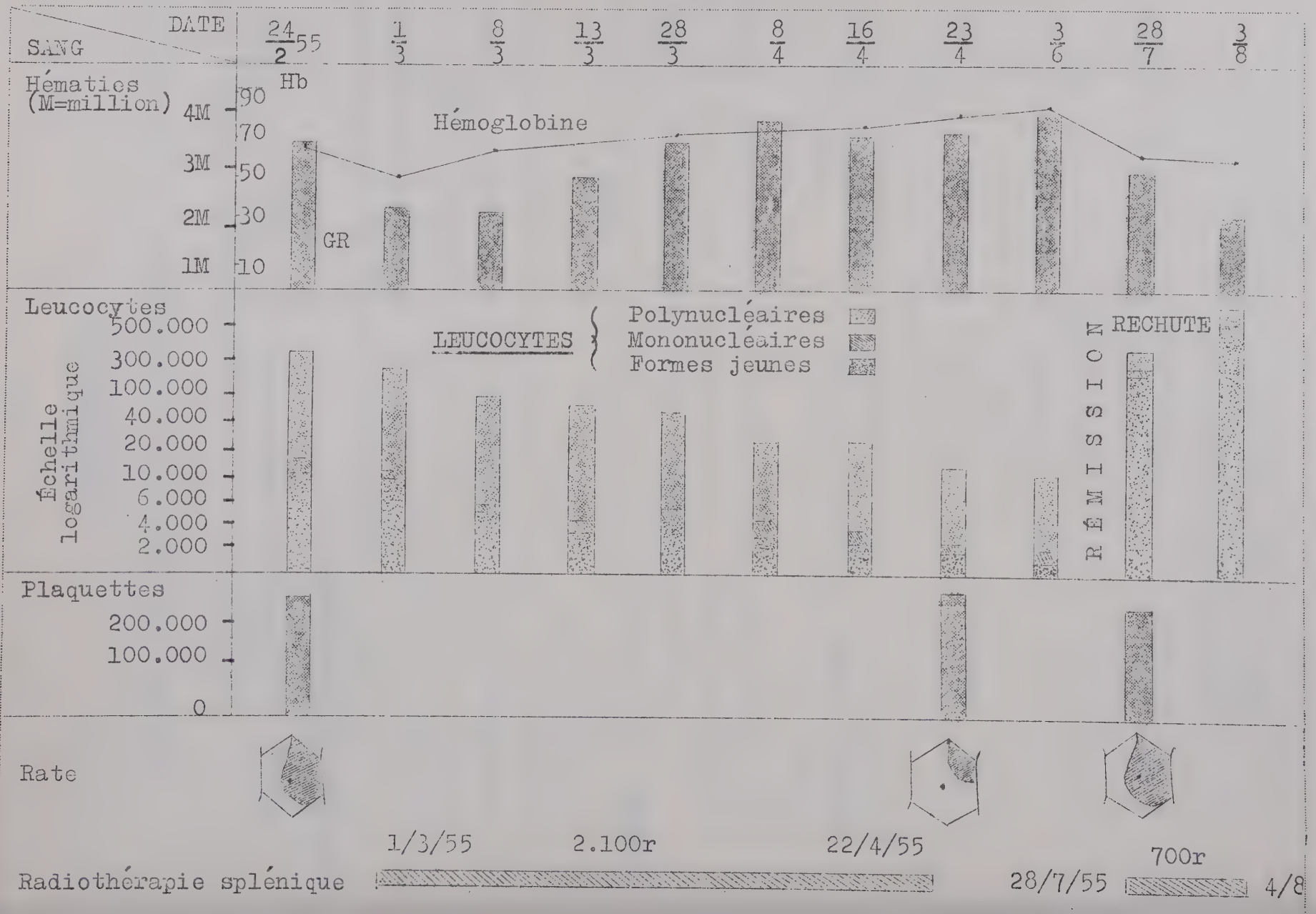
Parallèlement à cette basophilie, la dose des Rayons X irradiant la rate est assez élevée (2.100r) et n'entraine pourtant qu'une diminution partielle du volume de la rate et une disparition incomplète des éléments jeunes de la série granuleuse sanguine (tableau IX).

La rechute survient tôt (3 mois après), et après 700r de rayons X, la rate continue à augmenter de volume et les leucocytes passent du nombre de 320.000 à 600.000, traduisant ainsi une résistance du malade aux Rayons X.

Tableau IX

ÉVOLUTION DE LA RATE, DES ÉLÉMENTS DU SANG SOUS L'INFLUENCE DU TRAITEMENT

(Malade Huỳnh-P....)



OBSERVATION VI

(malade suivi à la Clinique médicale de l'Hôpital Chợ-Rẫy)

NGUYỄN-ĐỨC-T..., 13 ans, sexe masculin, entré à l'hôpital Chợ-Rẫy le 17/4/62 pour augmentation du volume de l'abdomen.

HISTOIRE DE LA MALADIE.-

Le début remonte à un an environ, par une augmentation progressive du volume de l'abdomen, accompagnée de fièvre désarticulée et de frissons. A plusieurs reprises (10), apparaissent spontanément des ecchymoses multiples, dispersées aux 2 membres inférieurs. Il y a un an, le malade a eu une dysenterie avec selles sanglantes.

EXAMEN.- (voir tableaux X et XI à la fin de l'observation pages 45,46)

La rate atteint la fosse iliaque gauche, à 3cm à droite de la ligne médiane, non douloureuse, mobile, lisse. Les ganglions sont petits, axillaires inguinaux, cervicaux. Pas de douleur osseuse.

Examen de sang (18/4/62)

Hématies	2.270.000
Leucocytes	197.200
Myéloblastes	4
Promyéloblastes	10
Myélocytes	14
Métamyélocytes	13
Polynucléaires	57
Mononucléaires	2
Plaquettes	560.000

Temps de saignement ..... 6'30"

Temps de coagulation ..... tube I : 16',
tube 2 : 20'

TRAITEMENT.-

Radiothérapie splénique du 26/4/62 au 4/6/62, 13 séances chacune de 150r, au total 1.950r.

EVOLUTION.-

L'état général s'améliore progressivement, et après les rayons X, on note : Rate = 4 travers de doigt sous le rebord costal, et 3cm à gauche de la ligne médiane.

Hématies 3.610.000. Leucocytes 4.950. Plaquettes 200.000

Du 6/6/62 au 30/6/62, l'enfant reçoit chaque jour un comprimé de Myleran et présente après ce traitement une rate à 3 travers de doigt sous le rebord costal et (2/7/62) :

Hématies 3.460.000. Leucocytes 2.650. Plaquettes 180.000

Le 21/6/62 apparaissent plusieurs hématomes spontanés aux membres supérieurs et inférieurs. Plaquettes 230.000.

Le 30/10/62 : Rate : un travers de doigt au dessous du rebord costal.

Leucocytes 16.450. Métamyélocytes neutro : 5.

Du 30/10 au 27/11/62, l'enfant reçoit chaque jour un comprimé de Myleran et le 28/11/62 on trouve : Hématies 4.210.000, Leucocytes 13.150, Métamyélocytes neutro. : 10%. Plaquettes 220.000.

Le 22/12/62, Hématies 4.530.000, Leucocytes 18.350, Métamyélocytes neutro. 10%.

Le malade est sorti de l'hôpital le 3/1/63.

2ème HOSPITALISATION (Rechute après 8 mois)

L'enfant rentre dans le service le 4/2/63 avec une rate qui déborde le rebord costal de 2 travers de doigt.

Examen du sang (8/2/63) Hématies 4.230.000

Leucocytes 45.400

Granulocytes jeunes 24%

Polynucléaires 71%

TRAITEMENT : Myleran

Du 13/2/63 au 25/2/63, un comprimé/jour

Du 26/2/63 au 7/3/63, 2 comprimés/jour.

Mais le malade est résistant au Myleran, comme le montrent la leucocytose et la formule:

(4/3/63) Hématies 4.320.000 Leucocytes 94.650

Myéloblaste 1% Granulocytes jeunes 32%

Polynucléaires 63%

Lymphocytes 4

Plaquettes 620.000

La radiothérapie splénique est de nouveau utilisée du 12/3/63 au 26/3/63, 6 séances, 150r par séance. Total 900r. L'action est nette.

Examen du sang (29/3/63) Hématies 4.360.000 Leucocytes 6.050 Polynucléaires neutro. 91, éosino. 5 Lymphocytes 4.

Le malade en bon état général sort de l'hôpital le 5/4/63.

COMMENTAIRES

Les tableaux cliniques, hématologiques sont nets avec en plus :

- des ecchymoses multiples aux membres inférieurs, survenant spontanément,

- une hyperplaquettose à 560.000 pendant la poussée et diminuant sous l'action des rayons X,

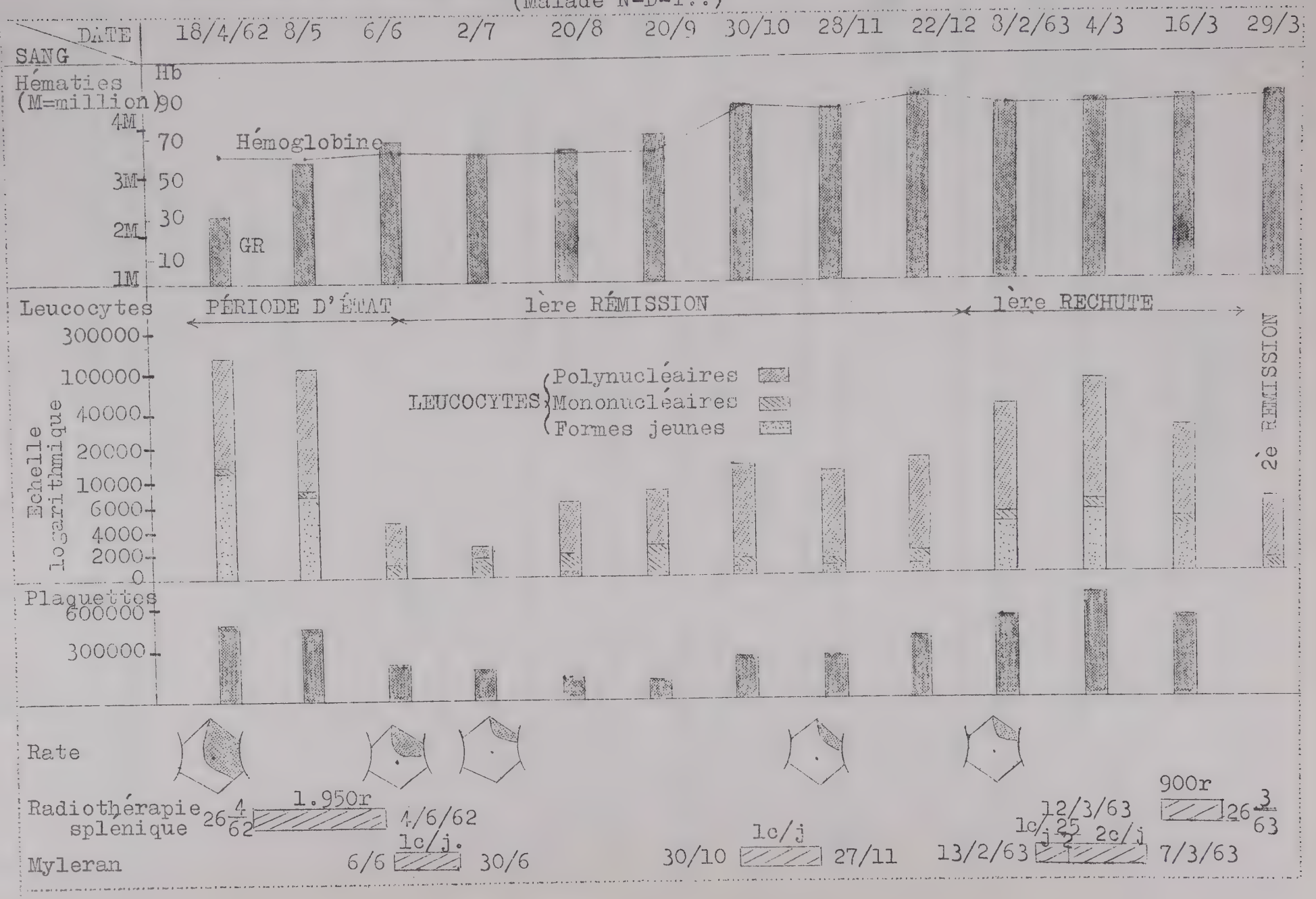
- La radiothérapie splénique est efficace (voir Tableaux X et XI) aussi bien dans la première poussée que dans la rechute au moment où le Myleran n'a plus d'action. En effet, celui-ci agit lentement dans la première poussée et reste inefficace dans la rechute.

Tableau X -- ÉVOLUTION HÉMATOLOGIQUE DU MALADE NGUYỄN-ĐỨC-T....

SANG \ DATE	18/4 1962	8/5	6/6	2/7	20/8	20/9	30/10	28/11	22/12	8/2/63	4/3	29/3
Hématies (M=million)	2M270	3M240	3M610	3M460	3M470	3M860	4M230	4M210	4M530	4M230	4M320	4M360
Leucocytes	197200	180500	4950	2650	7050	9050	16450	13150	18350	45490	94650	6050
Hémoglobine	60	59	60	60		60	84	82	86	84		86
Polynucléaires N	52	66	76	34	64	74	79	76	73	65	60	91
" E	5	4	2	9	14	5	2	6	5	6	3	5
" B						1						
Monocytes				8	2	0						
Lymphocytes	2	1	22	49	16	20	14	8	12	5	4	4
Promyélocytes	10	2								1	1	
Myélocytes N	12	8								4	12	
" E	2	1								3	1	
Métamyélocytes N	10	14			4		5	10	10	12	16	
" E	3	3								4	2	
Myéloblastes	4	1									1	
Plaquettes	560000	540000	200000	180000	160000	150000	210000	220000	310000	520000	620000	

Tableau XI

ÉVOLUTION DE LA RATE, DES ÉLÉMENTS DU SANG SOUS L'INFLUENCE DU TRAITEMENT
(Malade N-Đ-T..)



OBSERVATION VII

(provient des archives de l'hôpital CHỢ RẪY)

NGUYỄN-VĂN-T...., 13 ans, sexe masculin, entré à l'hôpital Chợ-Rẫy le 6/9/1957 pour tumeur de l'hypocondre gauche.

HISTOIRE DE LA MALADIE

Le début remonte à 19 mois par l'apparition d'une masse à l'hypocondre gauche. Les épistaxis et gingivorragies étaient fréquentes.

L'EXAMEN montre :

- une rate grosse, descendant jusqu'à la fosse iliaque gauche, mobile, non douloureuse, dure, de surface lisse.
- un gros foie dont le bord inférieur est à 5 travers de doigt au dessous du rebord costal droit, non douloureux.
- une discrète circulation collatérale thoracique et abdominale.
- de petits ganglions inguinaux, axillaires et sous maxillaires, fermes, non douloureux.
- malade pâle, amaigri (19kg); température entre 37°et 37°5.

Examen de sang :

Hématies	2.600.000
Leucocytes	440.000
Promyélocytes	10
Myélocytes	17
Métamyélocytes	17
Polynucléaires	55
Lymphocyte	1

Absence de leucoblastes.

Le 27/9/57 on a : Hématies 2.300.000. Leucocytes 420.000 Granulocytes jeunes (Promyélocytes à Métamyélocytes) 44.

Polynucléaires neutrophiles 52

Lymphocytes 4

Hématozoaires : ..... absence

Myélogramme : Très riche étalement. Envahissement de la moelle par les éléments échelonnés de la série granulocytaire, jeune et adulte. Pas d'hiatus leucoemicus.

L'enfant est emmené par sa famille avant tout traitement radiothérapique.

Il est revenu le 5/11/57 dans un mauvais état général, épistaxis fréquentes, fièvre, pâleur, grosse rate.

Le myélogramme montre Erythroblastes 5

Métamyélocytes 18

Promyélocytes 2

Polynucléaires neutro. 26

Leucoblastes 49

L'état général décline et l'enfant est décédé le 17/11/57.

COMMENTAIRES.-

Ce malade présente un syndrome hémorragique net et évolue d'une seule tenue jusqu'à la mort dans une poussée aigue : une leucose aigue est à discuter, d'autant plus qu'il nous manque l'argument thérapeutique, constitué par l'action spectaculaire de la radiothérapie splénique dans les cas chroniques.

Pourtant, l'examen montre

- une très grosse rate, des ganglions non inflammatoires, l'absence de la fièvre.

- une anémie peu intense (2.600.000)

- la présence dans le sang des granulocytes jeunes échelonnés depuis les promyélocytes jusqu'aux métamyélocytes (pas d'hiatus leucemicus).

- et surtout l'absence de cellules leucosiques dans le frottis aussi bien que dans la moelle.

Tous ces arguments nous permettent de poser le diagnostic de leucose myéloïde chronique.

La maladie qui a évolué spontanément sans aucun traitement, a duré 21 mois et demi. Elle s'est terminée par une poussée myéloblastique aigue mortelle avec fièvre, hémorragie et leucoblastes à 49 (dans le myélogramme).

OBSERVATION VIII

(provient des archives de l'Hôpital des Enfants Malades)

ĐINH-THỊ-H..., 11 ans, sexe féminin, entrée à l'hôpital des Enfants Malades le 23 Mars 1960 pour anémie et splénomégalie.

HISTOIRE DE LA MALADIE.-

Le début probable remonte à 2 ans, par des accès fébriles, de type palustre. Depuis 2 mois, augmentation du volume de l'abdomen.

EXAMEN.-

La rate dépasse le rebord costal de 10cm et la ligne médiane de 3cm. Elle est lisse, indolore, mobile. Discrète circulation collatérale au dessus de l'ombilic. Température entre 37° et 38° avec des poussées intermittentes à 39°5 mais pas d'hématozoaires trouvés sur le frottis.

Examen hématologique (25/3/60) Hématies 2.660.000

Leucocytes 531.000

Polynucléaires neutrophiles	27
- eosinophiles	1,5
- basophiles	9
Lymphocytes	6,5
Myéloblastes	5,5

Promyélocytes neutrophiles 25. Myélocytes Neutrophiles 2,5, Eosinophiles 3. Métamyélocytes 20.

Le 4/4/60 Hématies 2.770.000 Leucocytes 645.000 Plaquettes 146.000. Eléments jeunes de la série granulocytaire 52 (voir tableaux XII et XIII pages 52, 53)

TRAITEMENT Cortisone 100mg par jour pendant toute la durée de l'hospitalisation Transfusions sanguines.

Radiothérapie splénique du 6/4/60 au 11/7/60, 6 champs à 200r chacune, 55 séances. Au total 11.000r.

A la fin de l'irradiation, il y a une amélioration considérable de l'état général mais la rate déborde de 4cm. le rebord costal. L'hémogramme du 6/7/60 montre une disparition complète des éléments jeunes dans le sang circulant.

Hématies 4.470.000 Leucocytes 8.300

La malade quitte l'hôpital le 12/7/60.

RECHUTE (après 10 mois)

La malade est réhospitalisée le 4/5/61. La rate dépasse le rebord costal de 10cm. Foie légèrement hypertrophié. Discrète circulation collatérale abdominale. Asthénie et poussées fébriles fréquentes à 39º Hématies 2.620.000. Leucocytes 287.000. Polynucléaires neutrophiles 40, éosinophiles 3, basophiles 5 Myéloblastes 2 Granulocytes jeunes 47.

TRAITEMENT

Cortisone 100mg/jour pendant toute la durée de l'hospitalisation. Radiothérapie splénique : 2 séances avec 200r par séance.

Mercaptopurine 100mg du 6/6/61 au 19/6/61, date où la malade est emmenée par sa famille.

Ce traitement est peu efficace, et l'examen de sang, pratiqué le 14/6/61 avant la sortie, montre :

Hématies 2.750.000 Leucocytes 300.000
Polynucléaires neutro. 47, éosino. 1, baso 5 Myéloblastes 4
Granulocytes jeunes 40.

COMMENTAIRES.-

Le début semble remonter à 2 ans, caractérisé par des accès de fièvre, accès que l'on retrouve encore pendant la période d'hospitalisation et dont l'origine palustre n'est pas vraisemblable (pas d'hématozoaires sur le frottis).

Il est à noter que seule, une dose énorme de rayons X (11.000r) irradiant la rate pendant plus de 3 mois, réussit à provoquer la rémission, complète pour les éléments sanguins, mais incomplète pour la rate. Parallèlement, nous remarquons que le chiffre des leucocytes (645.000) et des polynucléaires basophiles (9) est élevé et que, au fur et à mesure de l'irradiation splénique, le taux des basophiles diminue (9 à 1), celui des éosinophiles croit de 1 à 12 traduisant ainsi une saturation du malade par les rayons X (voir tableaux XII et XIII)

La rechute survient 10 mois après, avec une basophilie à 9 Les 2 séances de radiothérapie splénique, la cortisone et la mercaptopurine utilisées n'ont que peu d'action sur la rate et la leucocytose de la jeune malade, qui a été emmenée par sa famille et perdue de vue.

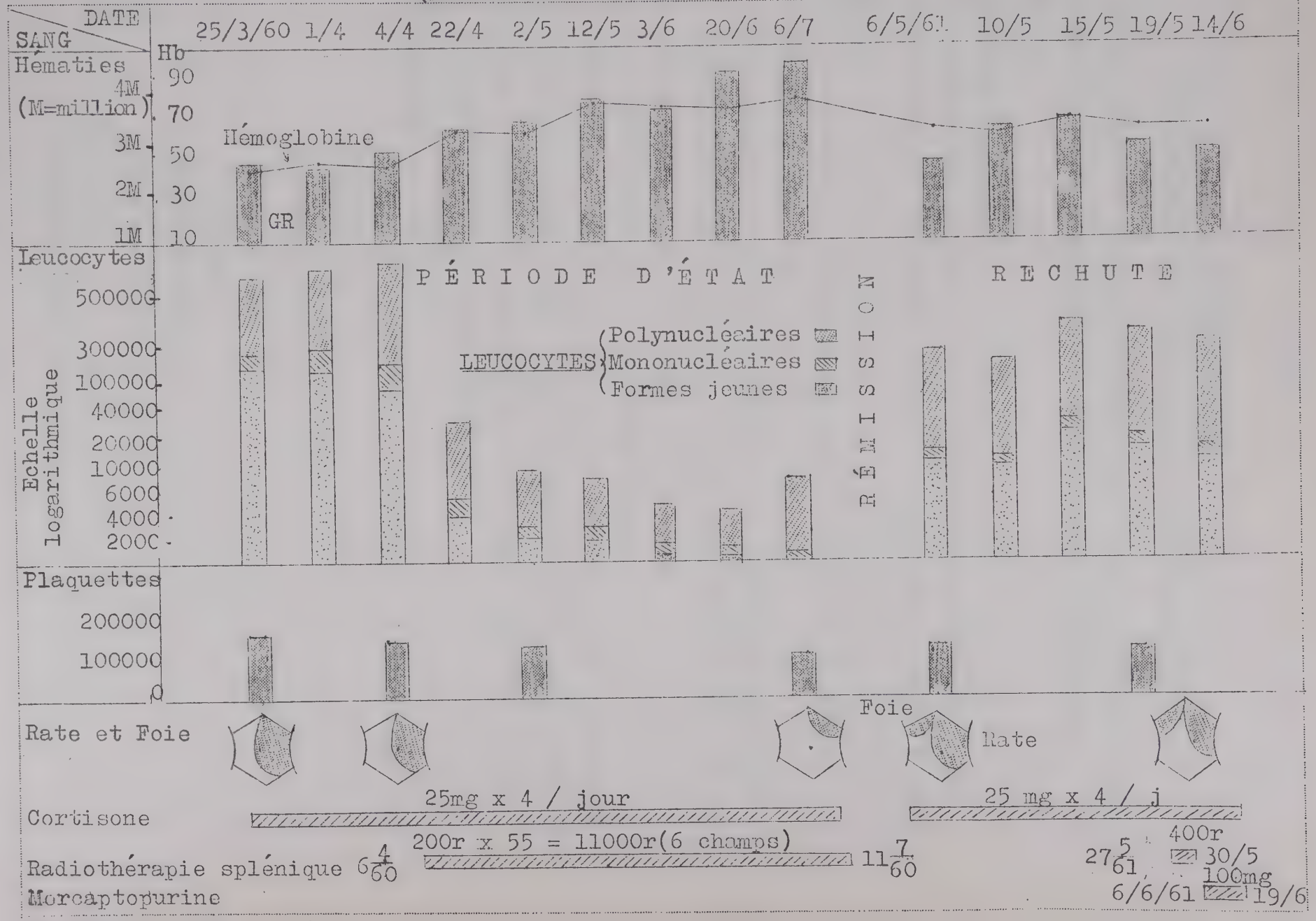
Tableau XII -- ÉVOLUTION HÉMATOLOGIQUE DE LA MALADE ĐINH-THI-H....

DATE / SANG	25/3 1960	4/4	22/4	2/5	3/6	20/6	6/7 1960	6/5/ 1961	10/5	15/5	19/5	14/6
-Hématies (M = million)	2M660	2M770	3M120	3M320	3M710	4M100	4M470	2M620	3M180	3M320	2M820	2M750
-Leucocytes	531000	645000	31750	9150	5200	4900	8300	287000	246000	371000	339000	300000
-Hémoglobine	40	42	62	58	76	72	78	56	54	64	56	57
-Polynucléaires												
.Neutro	27	30	59	67	64	46	70	40	41	35	41	47
.Eosino	1,5	1	2	7	7	12	12	3	2	2	1	1
.Baso.	9	7,5	6	8	4	6	1	5	5	9	7	5
-Monocytes			1	2	11	21	1	1	0	0,3	0	0
-Lymphocytes	6,5	9,5	10	5	12	14	16	2	3	3	3	3
-Promyélocytes	25	30	3					10	16	18,5	20	10
-Myélocytes N	2,5	2	7	5	1	1		20	17	10	5	13
- " E	3							1	0,2	0,2	1	1
-Métamyélocytes N	19	16	12	6	1			15	14	15	12	15
- " E	1	1						1	0,3	1	1	1
-Myéloblastes	5,5	3						2	1,5	6	9	4
-Normoblastes	Très rares	rares	rares	Très rares				Très rares	rares	rares		
-Plaquettes	150000	146000		143000			130000	140000			132000	

Tableau XIII

ÉVOLUTION DE LA RATE, DU FOIE ET DES ÉLÉMENTS DU SANG SOUS L'INFLUENCE DU TRAITEMENT

(malade DINH-THI-H.....)



OBSERVATION IX

(Malade suivi à l'hôpital des Enfants Malades)

PHAN-VAN-Đ..., 8 ans, sexe masculin, entré à l'hôpital des Enfants Malades le 14/6/62, pour augmentation du volume de l'abdomen.

HISTOIRE DE LA MALADIE.-

Ancien malade traité à l'hôpital militaire Cộng-Hoà pour leucose myéloide (Mai 1961). Avant le traitement, la rate descendait jusqu'à la fosse iliaque gauche et l'hémogramme révélait (8/5/61): Hématies 3.080.000 Leucocytes 335.000 Myéloblaste 1 Granulocytes jeunes 55

Radiothérapie splénique du 24/5/61 au 28/8/61, total 3.850r en 3 champs. Après les rayons X, la rate est rentrée sous le rebord costal et l'hémogramme redevient normal.

EXAMEN à l'entrée (Hôpital des Enfants Malades)

Grosse rate à 15cm sous le rebord costal, à 2cm à gauche de la ligne médiane. Foie perçu sous le rebord costal. Ganglions sous maxillaires bilatéraux, gros comme des billes, quelques autres dans le territoire axillaire, inguinal.

Examen du sang : (15/6/62)

Hématies	2.830.000
Leucocytes	126.000
Myéloblaste	1
Promyélocytes	3,5
Myélocytes	6,5
Métamyélocytes	8,5
Polynucléaires Neutro.	61,5
Baso.	12
Hématozoaires	(absence)

Myélogramme : Myéloblastes 8,5 Promyélocytes 7 Myélocytes 16 Métamyélocytes 1,9 Polynucléaires Neutro.40,8 Eosino. 1 Baso. 8.

Rapport $\frac{\text{Granulocytes}}{\text{Erythroblastes}} = 60$ (N 4,3)

$\frac{\text{Granulocytes}}{\text{Leucocytes hyalins}} = 21,6$

Donc hyperplasie intense de la lignée myélocytaire. Tableau de moelle de leucémie myéloïde chronique.

TRAITEMENT.-

Radiothérapie splénique du 22/6/62 à 31/7/62 : 12 séances de 150r chacune. Total 1.800r. L'action est spectaculaire. Après les rayons X, la rate est à 3 travers de doigt sous le rebord costal gauche, et les leucocytes sont de 6.000 avec absence totale de formes jeunes.

CONCLUSION.-

Le tableau clinique, hématologique ressemble à celui de l'adulte. A noter la grande dose de rayons X irradiant la rate pendant longtemps (3 mois) et nécessaire pour réduire la première poussée. La rémission dure 9 mois 1/2 au bout de laquelle la seconde poussée avec une basophilie à 12, est facilement jugulée par 1.800r de rayons X.

OBSERVATION X

(Malade suivi à l'Hôpital des Enfants Malades)

NGUYÊN-THỊ-T..., 7 ans, sexe féminin, entré le 5/8/62 à l'Hôpital des Enfants Malades pour augmentation du volume de l'abdomen.

HISTOIRE DE LA MALADIE.-

Le début remonte à 2 mois, par une augmentation du volume

de l'abdomen et l'apparition des épistaxis et ecchymoses multiples aux 2 membres inférieurs. Depuis 15 jours : lésions de pyodermite sur la face.

EXAMEN.-

La rate atteint la fosse iliaque gauche et dépasse la ligne médiane de 2cm. Foie à 2cm au dessous du rebord costal. Ganglions non douloureux dans les régions sous maxillaire, axillaire, cervicale.

Examen de sang : Hématies 2.910.000
Leucocytes 362.000
Myéloblastes 7
Promyélocytes 7
Myélocytes 6,5
Métamyélocytes 5,5
Polynucléaires Neutro 63 Eosino 1 Baso 5

Myélogramme (10/8/1962) Myéloblastes 4 Promyélocytes 8,5 Myélocytes 22,5 Métamyélocytes 10,5 Polynucléaires 51,5

$$\text{Rapport } \frac{\text{Granulocytes}}{\text{Erythroblastes}} = 64$$

La température est irrégulière entre 37° et 38° Nombreux furoncles. Acide urique sanguin 1,01g °/oo (Normal 0,04 à 0,05g°/oo)
- urinaire 1,253 g °/oo (- 0,60g °/oo)

Fond d'oeil : léger oedème péripapillaire, vaisseaux très dilatés et très sinueux. Electrophorèse du sérum : normale.

TRAITEMENT.-

Radiothérapie splénique du 17/8/62 au 8/9/62 : 9 séances de 150r, soit au total 1.350r.

Après la série de rayons X la rate est à 3 travers de doigt

sous le rebord costal et l'examen du sang donne : Hématies 2.970.000 Leucocytes 5.300,Polynucléaires Neutro 65 Eosino 5,Plaquettes 102.000.

Le 25/9/1962 la rate n'est plus qu'à 2 travers de doigt sous le rebord costal. La malade sort de l'hôpital.

CONCLUSION.-

Le tableau clinique hématologique, l'action spectaculaire des rayons X sont identiques à ce qu'on observe chez l'adulte.

A noter chez l'enfant la présence de nombreux ganglions, des ecchymoses, la thrombopénie sanguine et la forte augmentation du taux de l'acide urique sanguin et urinaire.

OBSERVATION XI

(provient des archives de l'Institut du Cancer)

ĐỒNG-THỊ-KIM-T...,6 ans, sexe féminin, admise en Février 1962 à la Clinique Lê-văn-Duyệt (privée) pour augmentation du volume de l'abdomen.

Le début remonte à 6 mois par fatigue, fièvre irrégulière et augmentation progressive du volume de l'abdomen.

La rate déborde d'un travers de main le rebord costal. Le foie est légèrement augmenté de volume, mais pas d'adénopathie.

Examen du sang : (20/2/62)

Hématies	3.240.000
Leucocytes	88.000
Polynucléaires	66
Lymphocytes	15
Monocytes	5

Myélocytes 13

Métamyélocyte 1

TRAITEMENT.-

Radiothérapie splénique du 24/2/62 au 29/3/62 en 3 champs irradiés successivement tous les 2 ou 3 jours, 11 séances de 150r, soit au total 1.650r.

Le 21/3/62 Leucocytes 13.200, Myélocyte Neutro 1., Métamyélocyte Neutro 1.

Le 29/3/1962 après les irradiations, la rate a régressé presque complètement et l'examen de sang montre :

Hématies 4.840.000, Leucocytes 5.200, Polynucléaires 75, Lymphocytes 10, Monocytes 15.

CONCLUSION.-

Le tableau de leucémie myéloide chronique rappelle de près celui de l'adulte. L'action de la radiothérapie splénique est spectaculaire, tant sur la rate que sur la leucocytose.

OBSERVATION XII

(provient des archives de l'Hôpital des Enfants Malades)

PHAN-VĂN-O..., 5 ans, sexe masculin, entré à l'Hôpital des Enfants Malades le 6/1/1960, pour état fébrile et splénomégalie.

Le début remonte à 10 mois caractérisé par un état fébrile intermittent, accompagné de frissons, d'anorexie, d'épistaxis fréquentes. A cette époque, on aurait constaté la splénomégalie, qui augmente progressivement de volume. Les parents sont des paludéens avérés.

La rate est énorme, atteignant le pubis, le foie normal. Les membres inférieurs présentent un léger oedème mou, gardant le

godet. Etat général mauvais. Température entre 37° et 38° avec des poussées à 40°.

Examen hématologique (7/1/60)

Hématies	2.010.000
Leucocytes	303.000
Polynucléaires	55
Promyélocytes	3
Myélocytes	9
Métamyélocytes	5

On signale en plus 28 cellules mononucléées, dont certaines sont peut-être des cellules indifférenciées.

Le myélogramme montre l'aspect de leucémie myéloïde chronique.

Electrophorèse : légère augmentation de γ globuline.

Le 15/1/60, examen de sang : Hématies 3.300.000 Leucocytes 408.000 Polynucléaires 52, Granulocytes jeunes 23., Cellules de type Lympho Monocytaire 25.

TRAITEMENT.- Radiothérapie splénique du 21/1/60 au 27/2/60 : 1.200r. Cortisone pendant toute la durée de l'hospitalisation. La rate régresse d'une façon importante et dépasse le rebord costal seulement de 8cm.

L'enfant est emmené par sa famille et n'a plus été revu.

COMMENTAIRES.- C'est le tableau clinique, hématologique typique d'une leucémie myéloïde chronique, avec déjà, une certaine tendance vers la transformation aigue. Au cours des poussées fébriles fréquentes, le frottis se montre négatif en hématozoaires. Les hémorragies se retrouvent ici sous forme d'épistaxis. L'action de la radiothérapie est nette.

OBSERVATION XIII

(provient des archives de l'Hôpital GRALL)

NGHIÊM-THỊ-NGỌC-H...,4 ans 1/2, sexe féminin, hospitalisée le 15/1/59 à l'Hôpital GRALL pour anémie et splénomégalie.

HISTOIRE DE LA MALADIE.-

Le début de la maladie remonte à 3 mois par une fièvre irrégulière, des épistaxis et une augmentation du volume de l'abdomen.

EXAMEN.-

Etat général mauvais, avec fatigue, épistaxis répétées. Grosse rate dépassant le niveau de l'ombilic.

Examen de sang (15/1/59)

Hématies	1.950.000
Leucocytes	440.000
Polynucléaires neutrophiles	30
Lymphocytes	11
Promyélocytes	33
Myélocytes Neutrophiles	15
Métamyélocytes	11

Myélogramme (21/1/59)

Envahissement de la moelle par les éléments de la série granulocytaire : Myéloblastes 4. Promyélocytes 17. Myélocytes 25 Métamyélocytes 4. Polynucléaires 48.

TRAITEMENT.-

Radiothérapie splénique du 23/1/59 au 9/3/59 : 19 séances, chacune de 50r soit au total 950r.

Le 12/3/59, la rate diminue de moitié, et l'hémogramme donne : Hématies 3.140.000. Leucocytes 24.000. Granulocytes jeunes 4.

Le 25/3/59 : Hématies 3.100.000. Leucocytes 18.000. Très rares éléments immatures.

RECHUTE (après 1 mois 1/2)

La malade revient le 4/5/59, la rate reprend les dimensions du début, le foie est légèrement hypertrophié.

Examen de sang : Hématies 3.500.000. Leucocytes 87.000. Polynucléaires Neutro 21. Granulocytes jeunes 59.

Radiothérapie splénique à partir du 4/5/59. Total 475r.

Le 8/5/59 : Hématies 3.910.000. Leucocytes 185.000. Granulocytes jeunes 22. Cellules mononucléées de type leucoblastique 58

Le 19/5/59 : Hématies 3.510.000. Leucocytes 332.000. Polynucléaires 5. Lymphocytes 30. Granulocytes jeunes 49. Myéloblastes 16.

L'enfant est emmené par sa famille.

COMMENTAIRES.-

Le tableau clinique et hématologique, le remaniement de l'état général sous l'influence de la radiothérapie splénique, rappellent ce qu'on observe chez l'adulte. A noter, chez cette fillette de 4 ans et 1/2, la présence du syndrome hémorragique, la forte anémie à 1.950.000, la faible dose de rayons X(950r), utilisés pour le traitement, la courte durée de la rémission (1mois 1/2) suivie de près par une poussée myéloblastique grave.

OBSERVATION XIV

(provient des archives de l'Hôpital des Enfants Malades)

NGUYỄN-VĂN-H..., 4 ans, sexe masculin, entré le 22/1/58 à la clinique médicale infantile pour anémie sévère et splénomégalie.

L'augmentation progressive du volume de l'abdomen a été constatée depuis l'âge d'un an. Depuis lors, épistaxis fréquentes et poussées fébriles intermittentes.

Grosse rate, dépassant de 10cm le rebord costal de consistance ferme, non douloureuse. Foie légèrement augmenté de volume. Pas d'adénopathie. L'état général est mauvais, avec épistaxis et gingivorragies et une température oscillant entre 37°5 et 38°.

Examen de sang (23/1/58)

Hématies	1.450.000
Leucocytes	380.000
Myéloblaste	1
Promyélocytes	3
Myélocytes neutrophiles	20
Métamyélocytes	24
Lymphocytes	3

Myélogramme : Myéloblaste 1. Promyélocytes 11. Myélocytes neutro 26. Métamyélocytes neutro 15. Polynucléaires neutro. 32. Absence d'hiatus leucemicus.

Le 28/1/58, examen de sang : Hématies 2.010.000. Leucocytes 402.000. Polynucléaires 52. Myéloblaste 1. Granulocytes jeunes 24. Hématozoaires : absence.

Le malade est emmené par sa famille, avant le traitement radiothérapique prescrit et n'a pas été revu.

COMMENTAIRES.-

L'évolution clinique de ce jeune malade de 4 ans avec les syndromes infectieux, hémorragique, le mauvais état général ressemble à celle d'une leucose aigue, d'autant plus que l'anémie est intense (1.400.000) et que le traitement radiothérapique n'a pu être fait. Mais l'absence d'hiatus leucoemicus et des cellules leucosiques dans le sang périphérique et la moelle osseuse, l'évolution de la maladie qui remonte à 3 ans, nous permettent de conclure à une leucose myéloide chronique.

OBSERVATION XV

(provient des archives de l'Hôpital GRALL)

TRÀN-ĐÚC-T..., 4 ans, sexe masculin, entré le 29/8/1956 à l'Hôpital GRALL, pour hépatomégalie et splénomégalie.

HISTOIRE DE LA MALADIE.-

L'enfant a souffert depuis l'âge d'un an, d'épisodes fébriles et de crises diarrhéiques. On a découvert sa splénomégalie et son hépatomégalie depuis 3 mois.

EXAMEN.-

Grosse rate atteignant la fosse iliaque gauche.

Hématomégalie : le foie déborde de 3 travers de doigt le rebord costal droit. Adénopathie crurale et sous angulomaxillaire.

L'enfant a un aspect cachectique fébrile (à l'entrée 39°2). Les frottis de sang et les hémocultures sont négatifs.

Examen de sang (30/8/56)

Hématies	3.380.000
Leucocytes	180.000
Polynucléaires	53
Myélocytes	26
Métamyélocytes	20

Le myélogramme montre un très riche étalement avec envahissement de la moelle par les éléments jeunes et adultes de la série granulocytaire.

TRAITEMENT.-

Radiothérapie splénique du 3/9/56 au 6/10/56 : 2 champs, 30 séances, chacune de 50r, total : 1.500r.

Le 27/9/56 : Hématies 3.450.000. Leucocytes 21.400

Métamyélocytes Neutrophiles 3

Le 5/10/56, la rate a régressé partiellement de volume. Hématies 3.730.000. Leucocytes 16.000. Pas de granulocytes jeunes.

L'enfant quitte l'hôpital et n'a plus été revu.

COMMENTAIRES.-

C'est le tableau clinique d'une leucose myéloide chronique, observée chez un garçon de 4 ans avec :

- présence d'une adénopathie et de la fièvre.
- action spectaculaire de la radiothérapie splénique sur la leucocytose et les éléments jeunes de la série granulocytaire qui disparaissent complètement.

TABLEAUX RÉCAPITULATIFS

Tableau XIV - PRINCIPAUX SIGNES CLINIQUES

N°	N O M	SEXE	Age du DEBUT (ans)	Age de la constatation (ans)	DÉBUT CLINIQUE	PÉRIODE D'ÉTAT					
						Rate	Foie	Ganglions	Hémorragie	Fièvre	Autres symptomes
1	N-M-K..	M	13	15	Anémie, splénomégalie	++	0	+	0	0	
2	L-V-Đ..	M	15	15	Epistaxis, splénomégalie fébrile	++	0	+	+	+	
3	V-L....	M	14	15	Hémorragie, splénomégalie	+++	+	+	++	0	Hématurie Anemie.
4	Đ-Q-V..	M	13	13	Gingivorragies, splénomégalie fébrile	+++	0	+	++	+	Douleur sternale. Légère circulation collaterale abdominale
5	H-P....	M	12	13	Splénomégalie fébrile	+++	0	0	0	+	
6	N-Đ-T..	M	12	13	Splénomégalie fébrile-ecchymose	+++	0	+	+	+	
7	N-V-T..	M	11	13	Epistaxis, splénomégalie	+++	+	+	+	0	Circulation collatérale abdominale
8	Đ-T-H..	F	9 ou 10	11	Splénomégalie fébrile	++	0	0	0	+	Discrete circulation collaterale abdominale
9	P-V-Đ..	M	7	8	Splénomégalie	+++	+	+	0	0	
10	N-T-T..	F	7	7	Splénomégalie, Hémorragie-Pyodermite	+++	+	+	+	+	Furonculose
11	Đ-T-K-T	F	6	6	Splénomegalie fébrile	+++	+	0	0	+	
12	P-V-C..	M	41/2	5	Epistaxis, splénomégalie fébrile	+++	0	0	+	+	Oedème des membres inferieurs
13	N-T-N-H	F	4	41/2	Epistaxis, splénomégalie fébrile	++	0	0	+	0	
14	N-V-H..	M	?	4	Epistaxis, splénomégalie fébrile	++	+	0	+	+	
15	T-Đ-T..	M	?	4	Fièvre, diarrhée	+++	+	+	0	+	

Rate ++ dépasse l'ombilic +++ atteint la fosse iliaque.

Tableau XV - **EXAMEN HÉMATOLOGIQUE ET MYÉLOGRAMME**

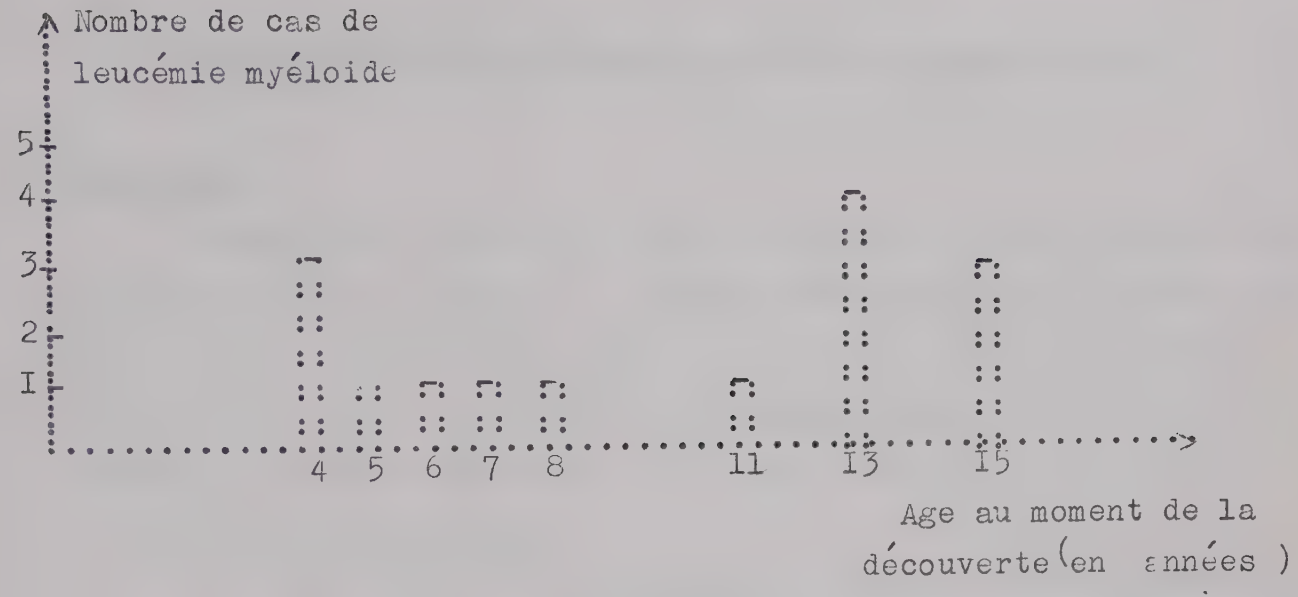
N°	NOM	AGE (ans)	AVANT TRAITEMENT										APRES TRAITEMENT			
			Hématies (a)	Leucocytes (a)	Plaquettes (a)	Myéloblastes	Promyélocytes	Myélocytes	Méta-Myélocytes	Poly-Nucléaires	Lymphocytes	Monocytes	MYÉLOGRAMME	Hématies (a)	Leucocytes	Plaquettes (a)	Leucocytes jeunes
1	N-M-K.	15	3.500	299	130	0	2	15	7	57	15	1	Envahissement myéloide	3.200	6.000	110	0
2	L-V-Đ.	15	3.050	402	250	0	0	26	21	52	1	0	- -	4.050	18.000	260	10
3	V-L.	15	2.760	214	120	5	13	19	1	42	17	2	- -	3.530	4.000	40	2
4	Đ-Q-V.	13	1.350	850	260	5	13	20	19	39	5		Leucémie myéloide en poussée myéloblastique modérée	3.000	20.400	120	26
5	H-P.	13	3.500	320	250	9	8	20	4	52	4,5	0	Envahissement myéloide	3.550	15.700	260	21
6	N-Đ-T.	13	2.270	197	560	4	10	14	13	57	2		- -	3.610	4.950	200	0
7	N-V-T.	13	2.600	440		0	10	17	17	55	1		- -				
8	Đ-T-H.	11	2.660	645	150	5,5	25	5,5	20	37	7			4.470	8.300		0
9	P-V-Đ.	8	2.830	126		1	3,5	6,5	8,5	73,5	6		- -	2.200	6.000	192	0
10	N-T-T.	7	2.910	362	150	7	7	6	6	69	4		- -	2.970	5.300	102	0
11	D-T-K-T.	6	3.240	88				13	1	66	15		- -	4.840	5.200		0
12	P-V-C.	5	2.010	303		0	3	9	5	55	28		- -				
13	N TNH.	4 1/2	1.950	440		0	33	15	11	30	11		- -	3.140	24.000		4
14	N-V-H.	4	1.450	380		1	3	20	24	49	3		- -				
15	T-Đ-T.	4	3.380	180		0	0	26	20	53			- -	3.730	16.000		0

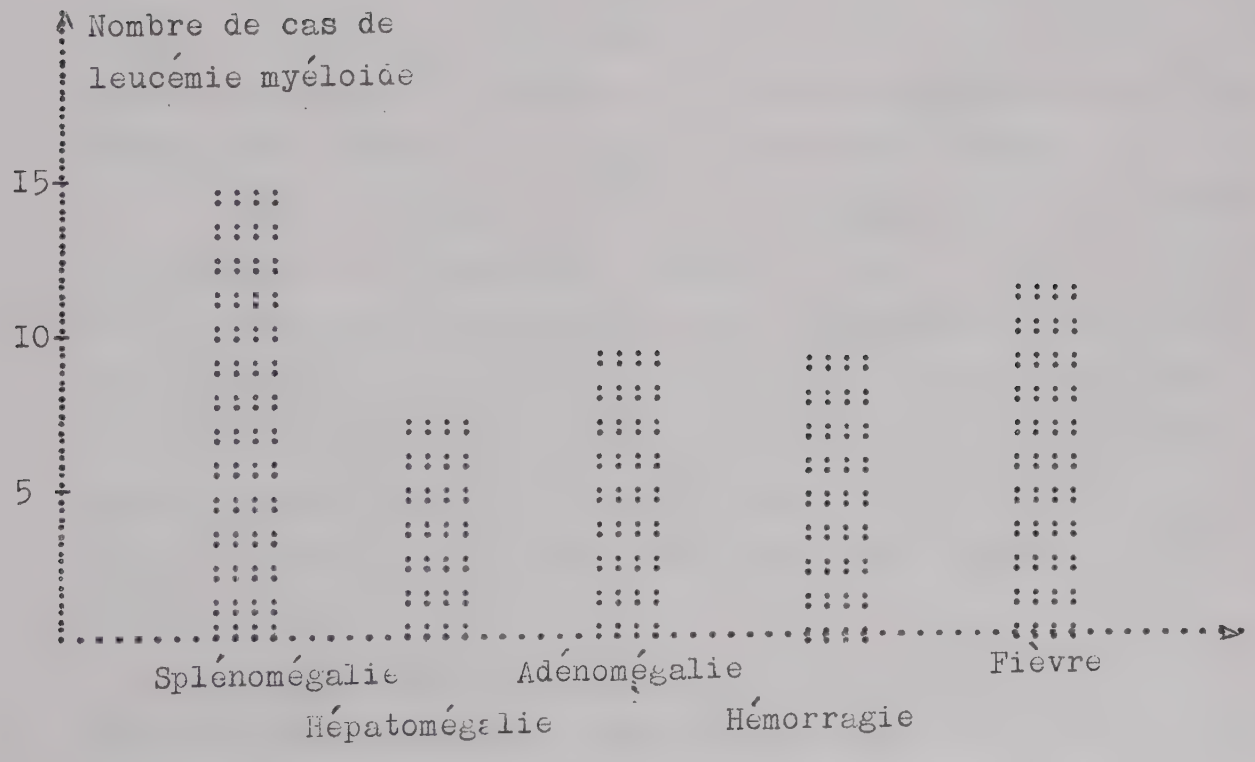
(a) Chiffres exprimés en mille unités

Tableau XVI - TRAITEMENT ET EVOLUTION DES MALADES

N°	N O M	AGE (ans)	TRAITEMENT		Durée de traitement pour obtenir la 1ère remission	Durée de la remission (en mois)	EVOLUTION DUREE	MODE DE TERMINAISON
			RX	Autres				
1	N-M-K.	15	1.500r 1.650r 2.400r	6-Amino chrysène	25 jours	10mois	2 rechutes.3 rémissions Suivi 2 ans et 1/2	3è Rémission
2	L-V-Đ.	15	1.500r		28j	6mois	1 rechute	? Perdu de vue
3	V-L.	15	1.200r	Misulban Corticoides	30j	1mois	1 rechute.Suivi 15 mois	Crise myéloblastique Hémiplégie
4	Đ.Q.V.	13	4.000r	Corticoides	60j	8mois	1 rechute.Suivi 13 mois 1/2	Hémorragie Coma
5	H-P.	13	2.100r		55j	3mois	1 rechute.Suivi 6 mois.	A quitté l'hôpital dans un mauvais état
6	N-Đ.T.	13	1.950r 900r	Hyleran	40j	8mois	2 rémissions.1 rechute	2è rémission
7	N-V-T.	13					Décédé avant traitement	Crise myéloblastique Décès.
8	Đ-T-H.	11	11.000r	Cortisone 6 Mercapto purine	90j	10mois	1 rechute.Suivie 15 mois	Emmenée par ses parents
9	P-V-Đ.	8	3.850r 1.800r		94j	9 m 1/2	1 rechute.Suivi 15 mois	2ème rémission
10	N-T-T.	7	1.350r		21j	en cours	1 rémission	1ère rémission
11	Đ-T-K-T	6	1.650r		35j	?	1 rémission	? perdue de vue
12	P-V-C.	5	1.200r	Cortisone	35j	?		A quitté l'hôpital après amélioration par R.X.
13	N-T-N-H	4 1/2	950r		46j	1 m 1/2	1 rechute.Suivie 8 mois	A quitté l'hôpital en pleine poussée myéloblastique.
14	N-V-H.	4					Emmené par sa famille avant traitement.	?
15	T-Đ-T	4	1.500r		30j			A quitté l'hôp.après amélioration par RX

TABLEAU XVII





FREQUENCE DES SIGNES CLINIQUES

CHAPITRE III

CONSIDÉRATIONS ÉTIOLOGIQUES

I. FRÉQUENCE

Durant les années de 1955 à 1962 et dans les différents grands hôpitaux de Saigon : Hôpital NGUYỄN-VĂN-HỌC, Hôpital des Enfants Malades, Hôpital GRALL, Institut du Cancer, Hôpital CHỢ RẪY, nous avons pu relever 15 Observations authentiques de leucémie myéloide chronique chez les enfants, sur un total de 132 leucoses infantiles.

La statistique de la Clinique médicale infantile nous en a fourni 5 cas sur un total de 52 leucémies, observées au cours des 4 dernières années.

Compte tenu de la part importante de la population vietnamienne qui échappe au contrôle de la médecine occidentale, nous pouvons dire que ce chiffre de 15 cas ne représente en valeur absolue qu'un faible aperçu de l'incidence réelle.

Cette fréquence, qui est donc élevée chez les enfants vietnamiens est diversement appréciée dans les autres pays. CARL SMITH signale une proportion de 2%, LIGHTWOOD de 2%, WARD de 4,2%, COOKE de 5%. Les auteurs, dont les séries comportent plus de 4 observations de leucémie myéloide, donnent des chiffres variant entre 3% et 7%. J. BERNARD dans son étude récente sur 20 cas de leucémies myéloides chroniques chez l'enfant (1962) trouve une fréquence de 4,8%.

A l'Institut du Cancer de Saigon, de 1955 à 1961, on a traité par les rayons X, 3 enfants atteints de leucémie myéloide chronique contre 32 adultes atteints de la même affection.

La fréquence de la leucémie myéloide chez l'enfant dans cette formation, par rapport à l'ensemble des cas de leucémie myéloide chronique, est donc de 8,6%. Ce chiffre est voisin de celui trouvé par DAMESHEK (7,6%) et J. BERNARD (9,6%) mais bien plus élevé que celui qui ressort de la statistique de GIRAUD (1,2%)

2. L'ÂGE (Voir tableaux XIV et XVII pages 66 et 69)

L'âge de nos malades se répartit entre 4 à 15 ans. Huit enfants ont entre 11 à 15 ans. L'augmentation de fréquence de la leucémie myéloide chronique de l'enfant avec l'âge, est conforme aux données classiques. Tous les auteurs reconnaissent une fréquence plus grande de la maladie au delà de 10 ans.

Les cas de leucémie myéloide chronique chez l'enfant très jeune sont exceptionnels, si l'on écarte les leucémies myélomonocytaires de type NAEGELI et les leucoses myéloblastiques aigues du nourrisson. Seuls quelques cas de leucoses myéloides congénitales ont été rapportés.Une observation d'AUBERTIN concerne un nourrisson de 5 mois. Certains malades ont moins d'un an (COOKE, VAHLQUIST, PONCHER, KEITH). La plupart s'étagent entre 4 et 15 ans.

3. SEXE

La fréquence plus grande de l'affection dans le sexe masculin est habituellement signalée. Notre série comporte 11 garçons et 4 filles, soit un rapport de $\frac{3}{1}$. C'est le même rapport trouvé par EISENBERG et COOKE. J.BERNARD trouve un rapport de $\frac{1,5}{1}$. Plusieurs autres publications ont confirmé la prédominance du sexe masculin sur le féminin. Chez l'adulte, cette prédominance tend à s'estomper (WINTROBE 1961).

4. CIRCONSTANCES ÉTIOLOGIQUES

Dans nos observations, aucune cause ne peut être trouvée à l'origine de la leucémie.

La tuberculose, la syphilis ne paraissent jouer aucun rôle déterminant dans l'éclosion de la maladie.

Par contre, il serait intéressant de considérer celui du PALUDISME. Nos observations, où fièvres et frissons sont fréquemment notés, ne comportent à aucun moment, la présence des hématozoaires sur le frottis. Les antécédents palustres sont relativement fréquents chez les leucémiques, au point qu'on a pu discuter leur influence favorisante (MENETIER et AUBERTIN)

Peut-être les lésions hémolytiques d'une part, hyperplasiques d'autre part, que provoque la malaria, sont-elles un véritable point de départ d'une hyperplasie qui évolue plus tard vers le type myéloïde. Ce n'est là qu'une hypothèse. Néanmoins, il convient de signaler au VIET-NAM, la fréquence du paludisme et celle de la leucémie myéloïde chronique chez l'enfant , les deux affections frappant la rate d'une façon si élective.

La leucémie myéloïde chez l'enfant, est elle HÉRÉDITAIRE ? Une étude de VIDEBACK montre un pourcentage de 8,1% de malades atteints de leucémie et ayant des parents atteints de la même affection. PAOLO INTROZZI fait remarquer qu'un mère, ayant une leucose myéloïde chronique, donne naissance à un enfant indemne.

L'étude du rôle des RADIATIONS est plus approfondie. L'enquête extensive d'ALICE STEWART et collaborateurs en Angleterre et au pays de Galles, montre que la fréquence des leucémies myéloïdes dans les 10 premières années de la vie, est 2 fois plus grande chez les enfants ayant été exposés aux radiations pendant la période anténatale, que chez les témoins.

Dans les 3 observations de BARRETT, la leucémie myéloide chronique a été diagnostiquée entre 20 mois et 4 ans après le début des irradiations. Le rôle des radiations a été étudié, non seulement expérimentalement, mais encore chez des sujets soumis à l'irradiation accidentelle, thérapeutique ou professionnelle : radiothérapie chez des malades atteints de spondylarthrite ankylosante, polyglobulie traitée par P 32, cancer thyroidien traité par l'I 131, chez les radiologues etc...

L'étude des cas après le bombardement atomique d'HIROSHIMA et de NAGASAKI montre l'éclosion d'un nombre important de cas de leucémie, la majorité d'entre elles étant des leucémies myéloides chroniques survenant tant chez l'enfant que chez l'adulte. Elle permet d'évaluer le temps de latence assez long, 5 ans en moyenne, et de préciser un état préleucémique, augmentation plus modérée des leucocytes dans le sang périphérique, et diminution de l'activité de la phosphatase alcaline des leucocytes.

Pourtant, le problème est loin d'être résolu. TAKAMURA et UEDA n'ont pas réussi à mettre en évidence des altérations hématologiques significatives chez les enfants, qui ont été irradiés in utero, lors de l'explosion de la bombe atomique. De même, à la lumière des récents travaux de KJELS-BERG, MURRAY, HECKEL et HEMPELMANN, MAC MAHON, COURT BROWN, il n'y a pas de différence significative entre l'incidence des leucoses chez les enfants, dont la mère a subi des examens radiographiques pendant la grossesse et les témoins. Aucun rôle éventuel de l'iode radioactif dans le déclenchement du processus leucémique, n'a été mis en évidence dans les observations, concernant les malades atteints de thyréotoxicose et traités par I 131.

Il en est de même pour nos observations, où aucune irradiation ou traitement par l'Iode radioactif n'ont été notés dans les antécédents des malades ou de leurs parents.

On a signalé aussi, mais sans que nous puissions le trouver chez nos malades, le rôle de certaines substances CHIMIQUES telles que le benzol, substances chimiques dont le nombre augmente avec les progrès de la science et qui peuvent être source des cas de leucémie (DAMESHEK).

.˙.

CHAPITRE IV

A/ ÉTUDE CLINIQUE

1. PÉRIODE DE DÉBUT (voir tableau XIV page 66)

L'étude de nos observations et de celles publiées antérieurement, nous permet de dégager les principaux symptômes révélateurs de la leucémie myéloide chronique chez l'enfant.

- La splénomégalie de découverte fortuite, est constante dans toutes nos observations et constitue dans l'immense majorité des cas, le premier symptôme révélateur. D'abord modérée, elle devient de plus en plus importante et attire l'attention par la voussure, qu'elle détermine à l'hypocondre gauche.

- La fièvre fréquente (tous nos cas sauf 5)oscille entre entre 37° et 38°, rarement élevée à 40°. Elle est en général accompagnée de frissons. Les frottis ne montrent à aucun moment la présence d'hématozoaires.

- Fréquemment un syndrome hémorragique amène le malade à l'hôpital (8 cas). Il est constitué par des épitaxis, gingivorragies, hématémèses, meloenas, ecchymoses. L'hémorragie est d'abord minime, mais devient rapidement alarmante et difficilement jugulée par les coagulants courants.

- L'hyperleucocytose, décelée lors d'un examen de sang, peut orienter le diagnostic.

- Quelques autres symptômes révélateurs rares ont été signalés : douleurs articulaires (observation de BEDWELL, GIRAUD, JEAN BERNARD) troubles digestifs chroniques, priapisme (observation de SCARIZZA et GIRAUD) paraplégie (observation de CLÉMENT) décollement de la rétine, otite moyenne, polyarthrite.

En somme, chez le nourrisson et le jeune enfant, le début apparent est souvent spectaculaire, avec syndrome infectieux bruyant, syndrome hémorragique alarmant spontané, ou provoqué, douleur articulaire et trouble digestif.

Le début réel, au contraire, passe souvent inaperçu et les manifestations fonctionnelles, si fréquentes chez l'adulte comme lassitude, pesanteur, douleur à l'hypocondre gauche, inappétence sont rarement signalées par l'enfant et sa famille.

2- PÉRIODE D'ÉTAT (voir tableaux XIV et XVII pages 66 et 69)

D'ordinaire, vu seulement à la période d'état, l'enfant présente :

a) UNE SPLÉNOMÉGALIE, maître-symptôme de la maladie. La rate est évidente à l'examen.

Parfois visible dès l'inspection, voussure du flanc gauche, elle se sent au palper, masse dure, lisse, non bosselée, indolore.

Son pôle supérieur se perd sous les côtes, son pôle inférieur peut dépasser l'ombilic (3 de nos cas) atteignant la fosse iliaque gauche (12 cas) parfois la fosse iliaque droite. Sur 20 cas de leucémie myéloide chronique de l'enfant comportant tous des rates, J.BERNARD a signalé 2 cas où la rate n'est que de quelques centimètres des fausses côtes.

On repère surtout sa limite interne, bord tranchant crénelé répondant au bord antérieur de l'organe, qui dépasse en général la ligne médiane à droite.

D'ordinaire, la rate est isolée, ne s'accompagnant pas de signes de compression, pas de circulation collatérale, sauf dans 3 de nos cas (N^{os} 4, 7 et 8) et celui de GIRAUD. On ne signale pas

d'ascite, pas d'oedème.

b) LE FOIE est modérément augmenté de volume (7 cas), un ou deux cm au dessous du rebord costal.

c) LES GANGLIONS sont plus fréquemment notés chez l'enfant que chez l'adulte (10 cas) fréquence signalée aussi par plusieurs auteurs GIRAUD, COOKE, BARRETT, VAHLQUIST et récemment J.BERNARD. Ce sont des adénopathies localisées ou généralisées, sous maxillaires axillaires, inguinales parfois médiastinales. Les ganglions sont lisses, mobiles, non douloureux, parfois micro-ulcérés (CHEVALLIER)

d) L'HÉMORRAGIE, symptôme révélateur fréquent de la maladie, peut persister, mais à un degré moindre qu'au début. Elle survient spontanément ou à l'occasion d'un traumatisme, une piqure ou une petite intervention chirurgicale, amygdalectomie, ablation dentaire (GIRAUD). Le plus souvent c'est une hémorragie semi-spontanée, c'est-à-dire faisant suite à un traumatisme minime, survenant dans une région exposée aux petits chocs, et réalisant des ecchymoses, épanchement sanguin sous cutané (observations 4, 6, 10). Les modalités hémorragiques les plus fréquemment rencontrées sont les épistaxis, gingivorragies, ecchymoses, plus rarement, les hématémèses ou meloena (observation 3).

La numération des plaquettes montre généralement un abaissement et les chiffres les plus bas correspondent aux hémorragies les plus sévères (cas N° 3 où 40.000 plaquettes).

e) LA FIÈVRE fréquemment notée chez les malades et d'évolution capricieuse n'est pas élevée. Elle se situe entre 37° et 38°, parfois avec des poussées à 39°, 40°.

f) L'atteinte OCULAIRE est relativement moins fréquente chez l'enfant que chez l'adulte. On a signalé une congestion

veineuse bilatérale, des hémorragies juxta-papillaires (Observation I) et des infiltrats blancs périvasculaires. Cependant, il n'y a pas de correspondance constante entre le syndrome hémorragique et les constatations ophtalmologiques.

g) La pression du sternum et des épiphyses des OS longs est souvent douloureuse. Cependant aucune lésion osseuse n'a pu être mise en évidence par la radiographie, excepté un certain degré de raréfaction osseuse. L'existence de stries transversales sus métaphysaires chez l'enfant âgé de plus de 2 ans, est très en faveur d'une leucose.

h) Certains ÉLÉMENTS CUTANÉS de la taille d'un grain de haricot à celle d'une noix, de siège variable, de couleur violacée histologiquement caractéristique, sont retrouvés dans la leucémie myéloïde de l'enfant (Observation de GIRAUD et celle de J.BERNARD).

B/ HÉMATOLOGIE ET BIOLOGIE

(voir tableau XV page 67)

a) L'ANÉMIE est constante et d'intensité moyenne, hypochrome avec anisocytose et poikilocytose modérée. La présence de quelques hématies nucléées témoigne d'une réaction érythroblastique médullaire modérée.

7 de nos cas ont un chiffre entre 2 et 3 millions et 3 cas ont seulement 1 million et quelques centaines de mille.

b) L'HYPERLEUCOCYTOSE, symptôme hématologique essentiel est toujours très importante : plus de 100.000 mm^3. Un de nos malades avait 850.000 leucocytes un autre 645.000.

Un malade seulement avait un chiffre inférieur à 100.000.

A noter le cas de J.BERNARD où le taux des leucocytes

dépasse le million.

c) LA FORMULE LEUCOCYTAIRE met en évidence une forte réaction myélocytaire, avec présence de toute la série myéloide, des métamyélocytes aux myéloblastes. Mais ceux-ci sont relativement peu nombreux, entre 1 à 10. Leur augmentation doit faire craindre une transformation blastique. Il n'existe pas d'hiatus leucœmicus comme dans les leucoses aigues.

Il faut noter l'importance relative de l'éosinophilie chez l'enfant (5 de nos cas ont un taux de 12 à 29%) et le taux modéré des basophiles qui, chez l'adulte, est considéré comme caractéristique de la leucémie myéloide. Le taux des mononucléées est variable et s'il parait très réduit par rapport aux polynucléaires, il est en pourcentage absolu assez variable, tantôt augmenté, tantôt diminué.

d) LES PLAQUETTES dépassent souvent, chez le grand enfant et l'adulte, le taux normal, mais la thrombopénie est assez fréquente chez le jeune enfant (COOKE, GIRAUD, BARRETT, RIVOALEN). Rappelons le cas de J.BERNARD où le taux des plaquettes dépasse le million, et celui de COOKE avec 1.500.000. Les taux les plus bas correspondent aux syndromes hémorragiques les plus sévères (observation III). Toute thrombopénie, qui ne répond pas au traitement antileucosique est probablement dûe à une perturbation fonctionnelle de la moelle, ou à une dépression médullaire d'origine thérapeutique.

e) LE MYÉLOGRAMME révèle une hyperplasie myéloide intense sans que le chiffre des myéloblastes soit particulièrement élevé. On note soit une aplasie, soit une hyperplasie relative de la série rouge. Les mégacaryocytes sont généralement petits, mais leur nombre paraissant voisin de la normale, peut être exagéré.

dans les cas avec thrombopénie associée. Le myélogramme permet de confirmer le caractère chronique de la leucémie et d'écarter les cas douteux de leucose.

f) LE SPLÉNOGRAMME, exceptionnellement étudié chez l'enfant, car inutile et même dangereux, objective en général une métaplasie myéloide de la rate, la présence des cellules habituelles de la moelle osseuse, la diminution ou absence des lymphocytes et des monocytes du tissu splénique normal (Observation I)

g) L'EXAMEN DE L'URINE révèle une atteinte rénale discrète, se traduisant par une légère albuminurie avec cylindrurie. Le taux de l'acide urique urinaire est élevé pouvant atteindre deux ou trois grammes. L'hyperuricémie est attribuée à une accélération du processus de synthèse et de dégradation des acides nucléiques des leucocytes.

h) LE DOSAGE DE LA VITAMINE B.12 dans le sérum a été fait par VAHLQUIST et montre, comme chez l'adulte, une augmentation entre 4.000 et 9.500 µµg/ml (la valeur normale chez l'enfant et chez l'adolescent étant de 300 à 1.300 µµg/ml)

Certaines autres valeurs BIOLOGIQUES sont peu caractéristiques : élévation du taux des protides, albumine et globuline, des acides aminés et histamine du sang, hyperglycémie parfois.

Tel est le TABLEAU CLINIQUE, HÉMATOLOGIQUE et BIOLOGIQUE de la leucémie myéloide chronique de l'enfant. Ce tableau ne diffère pas beaucoup de celui de l'adulte à part quelques éléments :

Chez le nourrisson et le jeune enfant, le début apparent est plus souvent spectaculaire avec un syndrome infectieux net, caractérisé par de la fièvre, des frissons, un syndrome hémorragique fait d'épistaxis, de gingivorragies, de douleurs articulaires, de troubles digestifs. A la période d'état, les adénopathies,

surtout sous maxillaires, sont plus fréquentes. L'examen de sang montre que l'éosinophilie est plus accentuée, le déficit plaquettaire plus fréquemment signalé, dans les premières années surtout.

Chez le grand enfant et l'adolescent, ces différences sont peu accusées.

.˚.

CHAPITRE V

ÉVOLUTION

1) Il est actuellement difficile de décrire une ÉVOLUTION SPONTANÉE de la leucémie myéloide chronique de l'enfant, les malades étant traités dès le diagnostic posé.

Un de nos malades (Observation VII) âgé de 13 ans, présentant 440.000 leucocytes et des formes jeunes en abondance, a évolué spontanément jusqu'au vingt et unième mois, et a été emporté par une poussée aigue avec fièvre et hémorragies.

Deux malades de COOKE, traités à la période tout à fait terminale, objectivent la variabilité d'évolution spontanée suivant l'âge, et incitent à la prudence dans l'appréciation des effets thérapeutiques.

Le premier malade âgé de 26 mois, meurt en 3 mois, au cours d'une hémorragie digestive. Sa splénomégalie et son hyperleucocytose n'ont cessé de croitre durant cette brève période. L'autre malade, au contraire âgé de 8 ans, a survécu 2 ans malgré une hyperleucocytose, oscillant en permanence autour de 300.000. Il a été, lui aussi emporté par une hémorragie digestive. Il semble que l'évolution spontanée soit d'autant plus brève que l'enfant est plus jeune.

TRAITÉE par la radiothérapie, par les substances chimiques, ou les isotopes radioactifs, la leucémie myéloide chronique de l'enfant évolue toujours vers la mort, mais dans des délais inconstants et variables, par rapport à l'évolution spontanée. Des oscillations successives se dessinent. Une amélioration spectaculaire clinique et hématologique a été observée dans des délais variant entre 3 à 18 semaines après le début du traitement (J.BERNARD).

Onze de ses 17 malades ont été traités par le Myleran, le reste par les rayons X ou le quinone. Dans nos observations, où le traitement est constitué essentiellement par les rayons X associés dans deux cas au Myleran, nous avons trouvé les chiffres extrêmes de 3 à 12 semaines. Les malades N° 4 et 8, dont la leucocytose est la plus importante (850.000 et 645.000) avec une basophilie à 9 ont nécessité pour entrer en rémission, des doses de rayons X les plus élevées, avec des durées d'application les plus longues (2 mois et 3 mois). D'ailleurs les rémissions obtenues sont de plus longue durée (8 mois et 10 mois) (voir tableaux XV et XVI, pages 67 et 68)

La Roentgenthérapie splénique a été suivie de rémission dans des délais plus brefs que le Myleran, en moyenne 4 semaines au lieu de 9.

La qualité et la durée de la première rémission ont été comparables chez des malades soumis à l'irradiation splénique et chez ceux traités par le Myleran. Elle peut atteindre et dépasser une année, 16 mois dans un cas de GIRAUD, 5 ans et 1/2 dans un cas de J.BERNARD. Nous avons observé, pour notre part, les chiffres extrêmes de 1 mois à 10 mois et il semble que la brève durée de la première rémission puisse être retenue parmi les éléments fâcheux du pronostic : Le malade N° 3, dont la durée de rémission a été la plus brève (1 mois) est mort rapidement dans une poussée myéloblastique grave, avec hémiplégie, hémorragie abondante. Il en est de même des malades N°s 5 et 13 dont les rémissions ont duré 3 mois et 1 mois et 1/2 et qui étaient résistants aux Rayons X dès les premières rechutes.

Inversement, les malades N°s 1 et 9 dont les durées de rémission sont les plus longues (10 mois et 9 mois et 1/2) sont

encore sensibles aux rayons X lors de leur rechute et sont encore en cours d'observation depuis 2 ans et demi, et 15 mois.

Il faut insister sur le caractère incomplet, chez l'enfant comme chez l'adulte, des rémissions de leucémie myéloide chronique. En effet, la formule sanguine est proche de la normale, mais apparait assez variable d'un examen à l'autre, avec souvent quelques myélocytes et métamyélocytes (Observations II, III, IV, V et XIII) une polynucléose modérée . La rate dépasse encore légèrement le rebord costal, quelques ganglions persistent (cas N° 1)

Les rechutes myélocytaires ultérieures sont tantôt purement hématologiques, marquées par une ascension progressive des chiffres leucocytaires, tantôt hématologiques et cliniques, marquées soit par une augmentation du volume splénique et une altération de l'état général, soit par une localisation myélocytaire nouvelle. Celle-ci est neuro-méningée dans un cas de J.BERNARD avec paralysie faciale, syndrome méningé clinique et biologique, avec myélocytes et métamyélocytes dans le liquide céphalo-rachidien.

Ces rechutes sont rapidement jugulées par une nouvelle série de rayons X, ou par le Myleran. Mais les intervalles libres s'amenuisent (10 mois puis 6 mois et demi dans l'Observation I). les rémissions sont chaque fois moins parfaites, et la résistance apparait parfois totale, quelque fois sélective, permettant la mise en oeuvre des nouveaux moyens thérapeutiques. Il est très rare que la radiorésistance se manifeste d'emblée et assez exceptionnel d'observer plus de 3 ou 4 rémissions.

2) LES COMPLICATIONS de la leucémie myéloide peuvent s'observer à tous les moments de son évolution. Les plus importantes sont les complications leucosiques. Elles relèvent de lésions très variées : Hémorragie, thrombose, infiltration myéloide des

viscères, compressions médullaires, priapisme, transformation leucoblastique, parfois infections intercurrentes.

Chez l'enfant fréquemment, les douleurs osseuses peuvent être le prodrome de l'épisode terminal. Débutant au niveau des membres inférieurs, gagnant le pelvis et le thorax, elles sont violentes, persistantes, et séparées seulement par de courtes périodes d'accalmie. Elles peuvent être atténuées par la radiothérapie locale à petites doses. L'asthénie s'accentue en même temps que le syndrome toxi infectieux, et l'enfant meurt au bout de quelques semaines d'évolution.

3) LA TERMINAISON de la leucémie myéloide chronique chez l'enfant se fait le plus souvent par un syndrome hémorragique grave, qui souvent n'est qu'une des manifestations de la redoutable crise myéloblastique terminale (J. BERNARD). C'est le cas des malades de l'observation III (qui fit une crise myéloblastique aigue, avec hémiplégie) et des observations IV, VII, XIII.

On admet que plus de 50% des leucoses myéloides meurent en saignant, surtout dans un tableau d'épistaxis, de gingivorragies, d'ecchymoses. Plus rares sont les hémorragies cérébrales, labyrinthiques, les hématuries, les hématémèses, le méloena. La tendance hémorragique apparait dans la plupart des cas 2 à 4 semaines avant la fin et peut précéder les signes anatomiques de la transformation aigue. Sur 20 cas de J.BERNARD, un seul décès n'est pas dû à une transformation aigue, mais à une pancytopénie, avec moelle pauvre non blastique, survenue au décours d'un traitement par le Myleran et entrainant la mort dans un tableau septicémique grave.

Un syndrome toxi-infectieux terminal, ou un encombrement

brutal de la circulation cérébrale par la prolifération myéloide, entrainant un trouble de l'hémodynamique cérébrale, peuvent mettre fin à l'évolution de la leucémie.

4) DURÉE TOTALE D'ÉVOLUTION

Il nous est difficile d'apprécier la durée moyenne de la maladie d'après nos observations, la plupart des malades n'ayant été vus qu'en passant.

Celui de l'observation I, âgé de 15 ans évoluait depuis 2 ans, avant d'être traité. La rechute qui est survenue après 10 mois de rémission a été rapidement jugulée par les rayons X et la deuxième rémission dura 6 mois.

Chez la malade N° 8 âgée de 11 ans, le début remontait à 2 ans. Elle a fait une rémission de 10 mois, après une série de rayons X.

Les malades N° 11 et 13 évoluaient depuis seulement 6 mois et 3 mois, avant le traitement : ils sont âgés respectivement de 6 ans et 4 ans et demi.

Il semble donc que les évolutions soient plus rapides chez les plus jeunes. Certaines statistiques ont montré que, avant 4 ans, la durée moyenne de la maladie est de 9 à 10 mois. Elle est de 37 mois environ dès la deuxième enfance et n'a jamais excédé 5 ans et demi, alors qu'elle a pu atteindre 7 et 9 ans chez l'adulte.

A part cette notion d'âge, aucune particularité dans le tableau clinique ou hématologique ne permet de dire si la survie est de courte durée ou de longue durée. Seule, la durée de la première rémission semble pouvoir en donner une idée.

Sa brièveté serait un élément de fâcheux pronostic (Observations III, V, XIII).

Dans l'ensemble, la durée totale de la leucémie myéloide chronique chez l'enfant est plus brève que chez l'adulte, la durée moyenne est de 2 ans, tandis qu'elle est de 3 ans et demi chez l'adulte.

. . .

CHAPITRE VI

DIAGNOSTIC

La leucémie myéloide chronique chez l'enfant est DIAGNOSTIQUÉE en fonction des symptômes suivants :

- une splénomégalie considérable à développement progressif.
- une leucocytose sanguine élevée, dépassant 50.000/mm^3
- des formes jeunes échelonnées de la série granulocytaire dans le sang périphérique.
- le myélogramme, s'il est pratiqué, doit montrer un envahissement myéloblastique panaché sans hiatus leucoemicus.
- évolution relativement longue et absence des signes d'évolution aigue au moment du diagnostic.

Certains cas posent pourtant des problèmes difficiles.

LE DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL de la leucémie myéloide chronique chez l'enfant, gravite autour du maître-symptôme, la splénomégalie. Il ne prête pas à de longs commentaires, car si les grosses rates sont fréquentes chez l'enfant, celles qui s'accompagnent d'une hyperleucocytose massive avec myélocytose, sont relativement rares.

Nous pouvons écarter :

- les rates tumorales, de surcharge, les thésaurismoses spléniques, les dyslipoidoses où numération et formule leucocytaire sont subnormales.

- les anémies hémolytiques, les anémies hémorragiques prolongées, les hémoglobinopathies où la détermination du taux des réticulocytes, la ponction sternale, les examens hémato-

immunologiques et l'électrophorèse de l'hémoglobine fournissent des arguments de valeur.

- LES SPLÉNOMÉGALIES MYÉLOÏDES (avec myélosclérose) et LEUCOBLASTIQUES groupent les causes d'erreur toujours possibles.

Plus difficile peut être le diagnostic différentiel des splénomégalies réactionnelles.

Chez l'enfant, comme la réponse de la moelle est particulièrement intense, LA RÉACTION LEUCÉMOÏDE est fréquente et peut s'observer au cours des infections graves, pneumococcique, tuberculeuse, au cours du paludisme aigu et sévère, des cancers avec métastases osseuses, des hémorragies sévères, des hémolyses brutales et même des brûlures étendues.

DANS LA RÉACTION LEUCÉMOÏDE, la leucocytose peut varier de 15.000 à 50.000 et occasionnellement dépasser 100.000. La formule leucocytaire accuse une polynucléose et la présence des éléments jeunes de la série granuleuse fait penser à un syndrome leucosique.

En faveur de la leucose, plaide l'hyperleucocytose avec éosinophilie et basophilie, tandis que la vacuolisation, la pycnose des noyaux, les granulations toxiques sont fréquemment rencontrées dans les réactions leucémoides. Dans les cas difficiles, une histaminémie, normale dans les leucoses et décuplant dans la réaction leucémoide (GINGOLD et TEITEL), une phosphatase alcaline des leucocytes adultes, nulle ou très basse dans la leucose et très élevée dans la réaction leucémoide, permettent de trancher le débat.

Certaines variétés d'hémopathies malignes peuvent poser chez le jeune enfant des problèmes difficiles.

Certes la LEUCOSE AIGUE commune est aisément distinguée de la leucémie myéloide chronique, mais dans le premier semestre de la vie, et particulièrement dans les formes congénitales, la leucémie aigue offre un tableau assez particulier. L'absence d'hiatus leucémicus, une image médullaire polymorphe peuvent évoquer la leucémie myéloide chronique, mais le fort pourcentage des cellules blastiques, la sévérité de l'anémie et de la thrombopénie, la richesse du tableau clinique avec fréquemment des signes cutanés, enfin l'évolution brève sont bien différentes.

LA LEUCÉMIE MYÉLO-MONOCYTAIRE, d'évolution subaigue de type NAEGELI, survient chez le nourrisson ou jeune enfant, chez lesquels se trouvent associées une grande altération de l'état général, une splénomégalie, des adénopathies diffuses, quelques manifestations hémorragiques. Le sang présente une anémie avec érythroblastémie, une thrombopénie sévère, une hyperleucocytose inférieure à 100.000, une augmentation des polynucléaires, mais également un pourcentage variable de monocytes, de morphologie anormale, à noyau encoché et contourné. Le myélogramme est perturbé avec présence en petits nombres, de monocytes dystrophiques. Le splénogramme constitue l'examen essentiel et révèle une métaplasie érythromyéloide et un pourcentage élevé de monocytes anormaux . Le diagnostic repose aussi sur le caractère durable de ces modifications. L'évolution se fait par aggravations successives et le décès survient en général dans 2 ans par accident hémorragique.

LE SYNDROME DE DIGUGLIELMO présente un tableau clinique plus dramatique : anémie, hyperthermie, syndrome hémorragique et hépatomégalie.

L'hémogramme révèle une forte réaction normoblastique ; par contre les myéloblastes sont relativement peu nombreux.

LE DIAGNOSTIC ANATOMIQUE POST-MORTEM permet d'écarter les erreurs dans les cas difficiles. La transformation myéloide atteint non seulement les organes hémato-poiétiques, la rate, mais aussi tous les viscères : rein, poumon, glandes endocrines et exocrines, coeur, système nerveux.

.˙.

CHAPITRE VII

TRAITEMENT

1) Contre la leucémie myéloide chronique de l'enfant, nous disposons actuellement de plusieurs armes thérapeutiques.

La RADIOTHÉRAPIE splénique constituait, jusqu'à ces dernières années, la thérapeutique de fond incontestée de cette affection. Aussi effective même d'action plus rapide que n'importe quel nouveau produit chimique, elle constitue une base de comparaison dans l'évaluation des nouveaux remèdes contre la leucémie myéloide. L'effet sur les signes cliniques, biologiques, hématologiques est spectaculaire, même là où échoue le Myleran (Observation VI). La rate régresse, la leucocytose se réduit et les granulocytes jeunes disparaissent dans le sang. Mais cette action s'épuise de rechute en rechute.

La technique est en général toujours la même. La dose est de 100r à 150r par séance de 5 à 6', rayons pénétrants ou semi-pénétrants (150 kv, 4 mA par filtre d'Al de 6 à 8 mm).L'irradiation de la rate est faite en 2 ou 3 champs : le rythme des séances est de 2 à 3 par semaine .

La dose totale varie avec les résultats cliniques, et hématologiques. Tous les malades de notre collection, sauf 2 ont été traités par la radiothérapie splénique et la rémission a été obtenue, pour une dose moyenne de rayons X variant entre 1.000r et 1.800r. D'autres publications donnent les chiffres de 600 à 1.200r. La rémission clinique et hématologique a duré dans nos cas, de 1 à 10 mois. Des rémissions de 5 à 6 ans ont été notées par COOKE. La surveillance minutieuse de la formule sanguine a été effectuée, et aucun accident grave n'est survenu.

D'ailleurs classiquement, le mal des rayons avec troubles digestifs et bouffées de chaleur peut être atténué par les anti-histaminiques et la vitamine PP. L'aplasie peut être prévenue par l'emploi des agents protecteurs comme la cystéinamine et l'amino-éthyl-isothiuronium (AET).

Le PHOSPHORE RADIOACTIF (P 32) présente quelques avantages pratiques. Il est maniable et peut être donné soit par voie veineuse, à dose faible, 1 à 4 millicuries tous les 5 jours, pendant 10 jours à 60 jours, selon les cas, soit per os, le radiophosphate disodique à 1 mc par cc. On administre 1 cc par 10 kg de poids, et on répète la dose tous les 15 à 20 jours avec 2 à 3 prises par série en général.

Les résultats sont très satisfaisants, lors des premières séries et des stabilisations de 6 à 18 mois ont été enregistrées par COLLIEZ et TUBIANA. COOKE pense que la durée de la maladie traitée par le P 32 semble être considérablement raccourcie.

Les risques thérapeutiques sont les mêmes que ceux de la radiothérapie : leucopénie, thrombopénie, anémie et même un cas d'aleucie hémorragique mortelle a été observé. Il faut surveiller la leucocytose pendant le traitement, arrêter le P 32 lorsque le taux des leucocytes descend aux environs de 25.000/mm^3.

L'URÉTHANE a eu des défenseurs convaincus (J.P. SOULIER) Il s'utilise en voie buccale à dose réduite 1,50g/jour. La durée de traitement est indéfinie. Le produit semble être difficile à manipuler à forte dose et son efficacité parait variable selon les cas.

LE MYLERAN ou C T 41 (I-4 DIMÉTHANE SULFONYL-OXYBUTANE) ou Myleran de HADDOW et TIMMIS (Misulban), un des derniers venus de la chimiothérapie des hémopathies malignes, parait aussi un

des plus prometteurs. Il s'administre en dragées de 2mg à raison de 4 à 8mg par jour, pendant plusieurs mois, 3 à 5 en moyenne ou 0,065mg par Kg de poids et par jour.

Son ACTION est comparable à celle de la radiothérapie, mais plus lente aussi bien sur la splénomégalie que sur l'hyperleucocytose. Il faut attendre 15 jours à 3 semaines avant de voir apparaître la chute globulaire, et plus longtemps, pour faire disparaître la splénomégalie. La cure est terminée, lorsque le taux des leucocytes descend aux environs de 10.000 à 15.000 par mm^3. Les rémissions varient de 2 à 18 mois ; chez les malades qui sont devenus radiorésistants, le Myleran peut encore provoquer des rémissions satisfaisantes.

Les DANGERS de ce médicament paraissent fort réduits et les aplasies médullaires n'ont été que très rarement signalées. Mais chez l'adulte soumis longtemps au traitement par le Myleran KYLE, SCHWARTZ et DAMESHEK ont observé le développement d'un syndrome clinique rappelant de près celui de l'insuffisance surrénale avec hyperpigmentation de la peau, fatigue, chute de poids, anorexie, nausée et ont attribué ce syndrome à la déthiolation. MATHÉ et collaborateurs ont rapporté 3 nouveaux cas de mélanodermie chez des malades traités de façon prolongée par le Myleran. Cependant l'insuffisance surrénale n'a pu être démontrée chez ces malades. De même, un jeune malade de J.BERNARD traité avec du Myleran, présentait une pigmentation généralisée importante.

LE TRIÉTHYLÈNE-MÉLAMINE est également actif dans la leucémie myéloïde. Il est administré par la bouche à la dose initiale de 2mg/jour puis 0,5 à 1mg, une fois par semaine, jusqu'à effet obtenu. A cause de sa grande toxicité, son emploi est abandonné chez l'enfant.

Il en est de même de la DÉMÉCOLCINE, le N.DÉSACÉTYL THIOCOLCHICINE, le PODOPHYLLOTOXINE. Le SÉRUM antileucocytaire n'a donné que des résultats imparfaits.

Enfin il faut mentionner l'ARSENIC sous forme de liqueur de FOWLER, dont la prescription parait encore logique à J.P. SOULIER.

Dans certains moments difficiles de l'évolution de la leucémie, il est utile d'adjoindre des transfusions de sang aux différents moyens thérapeutiques.

2) Pour le traitement de la redoutable TRANSFORMATION MYÉLOBLASTIQUE terminale, nous disposons maintenant des antimétaboliques et des antifoliques, dont l'AMINOPTÉRINE et le MÉTHOTREXATE. Ceux ci sont capables d'exercer une action antileucosique très complète, mais ils sont très toxiques et provoquent souvent à la deuxième semaine des accidents graves, stomatites, gingivorragies abondantes et répétées.

Par contre, la 6 MERCAPTOPURINE ou PURINETHOL est remarquablement tolérée par les malades. Seule ou associée avec les corticoides et transfusions sanguines, elle constitue la seule arme provisoirement efficace des transformations myéloblastiques. La dose est de 2,5mg par kg de poids par jour par voie orale. Elle a permis à J. BERNARD et collaborateurs d'obtenir 3 rémissions complètes et 4 rémissions satisfaisantes, sur un total de 8 transformations myéloblastiques. Elle est encore efficace au début de l'évolution de la maladie.

La CORTICOTHÉRAPIE peut être utilisée à dose massive,

4 à 5mg par kg de poids de Prednisone par jour, avec les précautions habituelles.

3) TRAITEMENT DES COMPLICATIONS

Dans la leucose myéloide, l'ANÉMIE est le résultat de la destruction exagérée des hématies et de l'incapacité de la moelle de compenser cette perte. Les anémies modérées ne nécessitent pas de transfusions sanguines. Le traitement antileucémique fait remonter graduellement le taux des hématies et de l'hémoglobine.

Les HÉMORRAGIES peuvent être occasionnellement associées à un trouble de la coagulation. Mais le plus souvent, elles sont liées à une thrombocytopénie, surtout chez le nourrisson, et le jeune enfant au dessous de 4 ans. Elles sont relativement plus rares chez le grand enfant pendant la période d'état mais manquent rarement à la période terminale. Dans le cas où le taux des plaquettes ne s'améliore pas, sous l'influence du traitement antileucosique, la thrombopénie serait due à une perturbation fonctionnelle de la moelle, ou à une hypoplasie d'origine thérapeutique. Corticothérapie et transfusion sanguine peuvent redresser une situation désespérée.

TOUTE INFECTION doit être traitée vigoureusement par une antibiothérapie adéquate. Elle peut très bien compromettre une rémission jusque là satisfaisante, et rendre le traitement ultérieur plus difficile.

4) INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES.-

Dans la forme classique, splénomégalique au début deux possibilités s'offrent, d'une efficacité à peu près égale et dont les risques sont presque équivalents : Radiothérapie et Myleran.

Certains auteurs semblent actuellement donner la préférence à ce dernier, du fait de sa maniabilité.

Un problème difficile est l'attitude thérapeutique devant une grosse rate leucémique qui ne réduit pas de volume sous l'influence de la radiothérapie, alors que la leucopénie est déjà présente. Si la moelle osseuse révèle une hyperplasie myélocytaire intense, il est préférable de continuer les rayons malgré la leucopénie. Certains auteurs préconisent dans ce cas, une radiothérapie modérée. Il n'est pas rare de constater une normalisation du taux des leucocytes, après la fonte de la rate.

Dans les formes radio-résistantes, on essaie soit le Myleran qui reste efficace même au cours des rechutes, soit le P 32 qui peut donner ici des résultats supérieurs à la téléroentgenthérapie (MALLARMÉ), soit encore l'uréthane.

Dans les leucoses myéloides sans splénomégalie, de même que dans les formes à localisations aberrantes ou thromboses diverses, le Myleran ou P 32 sont logiquement indiqués, le premier paraissant moins dangereux.

Enfin dans les transformations leucoblastiques, la 6-Mercaptopurine est la seule arme encore provisoirement efficace, associée aux transfusions sanguines et peut-être aux hormones surrénales à dose massive.

Malgré ces possibilités thérapeutiques nombreuses et inconstestablement efficaces, la leucémie myéloide de l'enfant, comme celle de l'adulte, demeure jusqu'à ce jour, incurable.

Actuellement, nos différents moyens thérapeutiques ne font que modifier l'allure évolutive de la maladie et provoquer des rémissions aussi longues et complètes que possibles. Ils visent ainsi non à transformer le pronostic, mais à rendre la survie plus acceptable, à permettre aux adultes de reprendre leur activité sociale et aux enfants de fréquenter leur classe.

.˙.

C O N C L U S I O N

Quinze observations de leucémie myéloide chronique survenant chez les enfants vietnamiens de 4 à I5 ans ont été rassemblées. Jointes à celles des publications antérieures, elles nous ont permis de dresser un tableau d'ensemble de l'affection chez l'enfant et de ses rapports avec celle de l'adulte.

La leucémie myéloide chronique de l'enfant est rare sans être exceptionnelle, surtout au VIET NAM où le nombre est relativement élevé. Sa fréquence par rapport à l'ensemble des cas de leucémie myéloide chronique est de 8,6 %. La maladie frappe essentiellement l'enfant âgé de plus de I0 ans et de sexe masculin (3 garçons pour I fille) .

Chez le jeune enfant et le nourrisson, le tableau clinique, représenté par la splénomégalie et l'hyperleucocytose avec présence d'éléments granulocytaires jeunes échelonnés dans le sang périphérique, reste sensiblement identique à celui de l'adulte, à part quelques singularités :

- le début parait plus bruyant avec syndrome infectieux , hémorragique
- les hémorragies , les adénomégalies sont plus fréquentes et la thrombocytopénie est plus accusée
- l'évolution se faisant de rechute en rechute est d'autant plus brève que l'enfant est plus jeune et ne dépasse guère un an dans la plupart des cas .

Chez le grand enfant et l'adolescent, ces différences paraissent moins accusées.

Dans l'ensemble, la durée de survie moyenne est de 2 ans tandis qu'elle est de 3 ans et demi chez l'adulte. La brièveté de la première rémission semble être un élément de mauvais pronostic. Le décès survient dans une poussée myéloblastique aigue le plus souvent par hémorragie.

La leucémie myéloide de l'enfant doit être distinguée des réactions leucémoides, des leucoses aigues, et des leucémies myélo-monocytaires de type NAEGELI.

Comme chez l'adulte, la radiothérapie splénique constitue encore le traitement de fond de l'affection. Mais son action s'épuise de rechute en rechute et une surveillance minutieuse de la formule sanguine doit être effectuée. Récemment est venu s'ajouter le Myleran qui s'administre par voie buccale et dont l'efficacité se fait sentir plus lentement que celle des rayons X. Il est particulièrement indiqué dans les leucémies myéloides radio-résistantes et dans les formes sans splénomégalie ou à localisations aberrantes .

La 6-Mercaptopurine et les corticoides associées avec les transfusions sanguines n'ont qu'une action provisoire sur les transformations myéloblastiques aigues ; le pronostic demeure fatal pour les jeunes malades.

BIBLIOGRAPHY

1. BAHAUT J.-
Les leucémies myéloides chroniques chez l'enfant.
Thèse de Paris 1950.

2. BARRETT O.N., CONRAD M. and CROSBY W.H.-
Chronic granulocytic leukemia in children
Am.J.M.SC.240-587-1960.

3. BEDWELL G.A. and DAWSON A.M.
Chronic myéloid leukemia in a child, presenting as acute polyarthritis.
Arch.Dis. Child. 29-78-1954.

4. BERNARD J. and SELIGMANN M.
A study of 61 leukemias treated with 6-Mercaptopurine
Ann.N.Y.Ac.Sciences 60-385-1955

5. BERNARD J., MATHÉ et NAJEAN Y.
Traitement de 50 leucémies myéloides chroniques par le 1-4 Diméthane-sulfonyl-oxybutane.
Semaine des Hôpitaux Paris 31-3081-1955

6. BJURE J., FICHTELIUS K.E. and RANSTROM.-
On the problem of congenital hemopathies (congenital myeloid and erythremic blood picture).
Act.Ped.49-358-1960

7. BOUSSER J.
La leucémie myéloide.
Revue du Praticien 1er Oct. 1955,5,N° 25, 2583-2593

8. CHALLIOL F.
La leucémie myéloide chez l'enfant.
Thèse Marseille 1954.

9. CHEVALLIER P.

Les hémorragies des leucoses myéloides

Bull.AC, Nat. Med. 137-528-1953.

10. COLLIER R.T., TUBIANA M., PIERQUIN B.et DEGAUD F.

Phosphore radioactif et leucémie chronique.

Sang 26 N°7-694-699-1955.

11. COOPER et WATKINS

Relations d'âge et de sexe avec les différentes leucémies.

Blood, Nov. 1951, N° 6.

12. COLETTA A.,ESPOSITOL

Clinic hematological consideration on myeloid leukemia in the child.

Pediatria 1960 68 p.627-46.

13. COURT BROWN W.M., DOLL R., BRADFORD HILL A.

Incidence of leukemia, after exposure to diagnostic radiation in utero.

British med.J.2: 1599-1960

14. COOKE J.V.

Chronic myelogenous leukemia in children

J.of Pediat. 42-537-1953.

15. DAMESHEK W.

End results in chronic leukemia.

Proc.of the third Nat.Cancer conference 859-1957

16. DAMESHEK W. and GUNZ F.

Leukemia.

Grune and Shatton Inc.N.Y. 1958

17. DUPLAY, D'OELSNIT et FABRE.-

Un cas atypique de leucémie myéloide chez l'enfant

Arch.Fr.Ped. 5 - 442-1948.

18. EISENBERG A.A. and WALLENSTEIN H.
Chronic myelosis in children with report to a case.
J. Lab. and clin. med. 19-713.1934.

19. FOX, EGAUD, HUNTER.-
Chronic myelogenous leukemia in infancy.
Arch.Dis.childhood 29-569-1954.

20. GILLY R. et GERMAIN D.
La leucémie myéloide chez l'enfant. Particularités cliniques et hématologiques. A propos de 6 observations
Péd. 13-699-1958.

21. GINGOLD N. and TEITEL P.
The problem of differential diagnosis, between chronic myelosis and leukemoid reaction.
Probl. of Hema and Blood Transfusion 4:33-1959

22. GIRAUD P., BERNARD R., MANGIPAN T. et CHALLIOL F.
La leucémie myéloide chez l'enfant.
Sem.des Hôp. Paris (Ann ped) 32:354-1956

23. KYLE R.A., SCHWARTZ R.S., and DAMESHEK W.
A syndrom resembling adrenal cortical insufficiency associated with long term Busulfan therapy.
Blood. 18:497-1961.

24. LIGHTWOOD R., BARNE H. and BUTLER N.
Observations on 100 cases of leukemia in childhood
Brit. med. J. I-747-1960

25. MATHÉ G., DEBRAY J., BRULÉ G. et LAUFER J.
Mélanodermies apparues après une longue administration du Myleran chez 3 patients atteints de leucose myéloide chronique.
Nouvelle Rev. Fr.Hema. I-624.1961.

26. MARCOU A.R.

A propos d'un cas de leucose myéloide de l'enfant avec manifestations neurologiques et cutanées.
Thèse Paris 1952.

27. MAINI.-

Mycloid leukemia in child treated with ethyl-urethane and by Ray.
Gior.Clin.Med.N° 31. Nov. 50.-

28. MARCHALL G.

Les traitements actuels de la leucémie myéloide chronique.
Entretiens de BICHAT Médecine 1952.

29. NAKACHE P.

A propos de 2 cas de leucémie myéloide chronique de l'enfant.
Thèse Alger 1954 N° 20

30. POCHIN E.E.

Leukemia following radioiodine treatement of thyreotoxicosis.
Brit. Med. J. 2: 1545-1960.

31. PONCHER H.G., WEIR H.F., and LIMARZI L.R.

Chronic myelogenous leukemia in early infancy
J.Ped. 21-73-1942

32 PORTIER A., MASSONAT J., CABANNÈS R. et NAKACHE P.

La leucémie myéloide chronique de l'enfant : à propos de 2 observations.
Alg.Med.58.603.1954.

33. RIVOALEN A.,LÊ-XUÂN-CHÂT et HOÀNG-MINH-MÂU.-

Observations de 10 cas de leucémie myéloide chronique chez les enfants vietnamiens.
Annales de l' Institut du Cancer du Vietnam 3-69-1961

34. **RIVOALEN A., LÊ-XUÂN-CHÂT.-**

La leucémie myéloide chronique chez l'enfant.

Med.Inf. 69 : 427-1962.

35. **ROSSO G.**

Un cas de leucémie myéloide chronique chez un nourrisson

Minerva Med. 3 Mars 1954, 1, N° 18, 626-630

36. **SIGH A. and WAHL P.L.**

Chronic myelogenous leukemia in a child.

J.Ind.Med.A. 29-288-1957.

37. **TSUGISO TAKAMURA and SCHOICH UEDA**

Hematologic findings in children exposed to a bomb

radiation in-utero in Hiroshima.

Blood 17:728-1961.

38. **TAYLOR F.M. and GEPPERT L.J.**

Un cas de leucémie myéloide congénitale.

Am.J.Dis.child. 80:417-1950

39. **VAHLQUIST B. and VUILL J.C.**

Chronic granulocytic leukemia in childhood

Acta Ped. 49:795 1960

40. **VIGNETTI P. and FELICI W.**

Myeloid leukemia in childhood

Clinico-statistical study of 12 cases

Arch.ital.pediat. 1959 19-4 p.243.271.

41. **WINTROBE M.M.**

Clinical hematology.

LEA and FEBRIGER Philadelphia 1956.

. . .

Vu,le Doyen:

Professeur G.CORDIER

Vu,le Président de thèse:

Professeur André LEMAIRE

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris:

Professeur J.ROCHE

EDITIONS A.G.E.M.P.
8 RUE DANTE
- PARIS V^e^ -
ODÉ 58-90